UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1941-1942

N° 318

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE MICROCHIMIQUE DES PRINCIPAUX ALCALOIDES DU CODEX

**Thèse pour le Doctorat de l'Université**
**Mention " Pharmacie "**

présentée et soutenue publiquement le samedi 20 décembre 1941

PAR

**Jacques-Arnaud-Jean MAURAIN**

né à Bordeaux (Gironde), le 23 mai 1916.

**Examinateurs de la Thèse**

MM. VITTE, professeur ..... *Président.*
CHELLE, professeur ..... } *Juges.*
LABAT, professeur..... }
MESNARD, agrégé ..... }

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1941

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536526_0008

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1941-1942

N° 318

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE MICROCHIMIQUE DES PRINCIPAUX ALCALOIDES DU CODEX

**Thèse pour le Doctorat de l'Université**
**Mention " Pharmacie "**

présentée et soutenue publiquement le samedi 20 décembre 1941

PAR

**Jacques-Arnaud-Jean MAURAIN**

né à Bordeaux (Gironde), le 23 mai 1916.

**Examinateurs de la Thèse**

MM. VITTE, professeur ..... *Président.*
CHELLE, professeur .....
LABAT, professeur..... *Juges.*
MESNARD, agrégé .....

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1941

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. MAURIAC.
Assesseur ..... M. LABAT.
Doyen honoraire ..... M. SIGALAS.

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DENIGES, BEILLE, CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZES, BEGOUIN, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE.

## PROFESSEURS

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Clinique médicale ..... | MAURIAC. DUPERIE. | Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .. | ROCHER. |
| Clinique chirurgicale et gynécologique ..... | JEANNENEY. | Clinique médicale des maladies des enfants .... | CRUCHET. |
| Clinique chirurgicale ..... | PAPIN. | Chimie biologique et médicale ..... | MACHEBŒUF |
| Pathologie et thérapeutique générales ..... | CARLES. | Physique médicale et pharmaceutique ..... | WANGERMEZ. |
| Clinique d'accouchements.. | ANDERODIAS. | Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques ..... | BONNIN. |
| Anatomie pathologique et microscopie clinique .. | DAMADE. | Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.. | N. |
| Anatomie ..... | VILLEMIN. | Clinique des maladies des voies urinaires ..... | DUVERGEY. |
| Anatomie générale et histologie ..... | G. DUBREUIL. | Clinique des maladies nerveuses et mentales ..... | N. |
| Hygiène ..... | LEURET. | Clinique d'oto-rhino-laryngologie ..... | PORTMANN. |
| Médecine légale et déontologie ..... | LANDE. | Toxicologie et hygiène appliquée ..... | LABAT. |
| Electroradiologie et clin. d'électricité médicale .. | RECHOU. | Hydrologie thérapeutique et climatologique ..... | CREYX. |
| Chimie ..... | CHELLE. | Clinique odonto-stomatologique ..... | DUBECQ. |
| Botanique et matière médicale ..... | GOLSE. | | |
| Pharmacie ..... | VITTE. | | |
| Physiologie ..... | FABRE. | | |
| Zoologie et parasitologie.. | SIGALAS. | | |
| Médecine expérimentale .. | AUBERTIN. | | |
| Clinique ophtalmologique.. | TEULIERES. | | |

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale).

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Anatomie ..... | DUFOUR. | Obstétrique ..... | RIVIERE. MAHON. |
| Physiologie ..... | FRANCK. | Ophtalmologie ..... | BEAUVIEUX. |
| Médecine générale ..... | PIECHAUD. DELMAS-MARSALET. DE GRAILLY. FONTAN. BROUSTET. DERVILLEE. SARIC. DUBARRY. | Oto-rhino-laryngologie .... | DESPONS. |
| | | Dermatologie et syphiligraphie ..... | JOULIA. |
| | | Physique médicale ..... | N. |
| | | Chimie générale pharmaceutique et toxicologie.. | CASTAGNOU. |
| | | Histoire naturelle pharmaceutique ..... | GIRARD. |
| Chirurgie générale ..... | LOUBAT. MASSE. DARGET. MAGENDIE. POUYANNE. | Pharmacie ..... | MESNARD. GRANGER. |
| | | Histoire naturelle médicale et parasitologie .... | R. MANDOUL. |

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Médecine opératoire ..... | N. | Physique médicale et pharmaceutique ..... | N. |
| Accouchements ..... | RIVIERE. | Anatomie ..... | J. BEAUVIEUX. |
| Puériculture ..... | FAUGERE. | Chimie minérale ..... | CASTAGNOU. |
| Zoologie et parasitologie.. | R. SIGALAS. | Botanique ..... | GIRARD. |
| Médecine légale ..... | DERVILLEE. | Pharmacie galénique ..... | MESNARD. |
| Urologie ..... | DARGET. | Bactériologie ..... | MOUREAU. |
| Législat. pharmaceutique.. | POPLAWSKI. | Physiologie ..... | LIARD. |
| Ophtalmologie ..... | BEAUVIEUX. | | |

*Le Secrétaire de la Faculté :* ROUGERIE.

---

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

---

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE

---

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

*« Pour leurs longs et généreux sacrifices, en témoignage de mon profond amour filial. »*

---

A MA SŒUR

---

A MES PARENTS

A MES AMIS

---

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT EN PHARMACIE

---

A MES CAMARADES

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE BORDEAUX

---

A Monsieur le Professeur CHELLE

PROFESSEUR DE CHIMIE
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

---

A Monsieur le Professeur LABAT

PROFESSEUR DE TOXICOLOGIE ET D'HYGIÈNE APPLIQUÉE
PHARMACIEN-CHEF DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

---

A Monsieur le Professeur Agrégé MESNARD

---

A Monsieur le Professeur Agrégé CASTAGNOU

A Monsieur le Professeur DENIGES

PROFESSEUR HONORAIRE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE
MEMBRE ASSOCIÉ DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'INSTITUT
(ACADÉMIE DES SCIENCES)
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*qui nous a fait le très grand honneur de s'intéresser à notre travail.*

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur VITTE

PROFESSEUR DE PHARMACIE
PHARMACIEN DES HOPITAUX
OFFICIER D'ACADÉMIE

*Cher Maître,*

*Vous m'avez accueilli dans votre laboratoire et m'avez donné le sujet de ce travail. Vous avez toujours témoigné à mon égard une profonde bienveillance.*

*Veuillez trouver ici l'assurance de ma sincère reconnaissance et de mes sentiments les plus respectueux.*

## INTRODUCTION

La diagnose des substances minérales ou organiques par voie microchimique, c'est-à-dire par obtention d'un précipité cristallin caractéristique en faisant agir sur la substance un réactif approprié, est un problème auquel se sont attachés de nombreux chercheurs depuis déjà de longues années. Cette caractérisation est en effet intéressante à un double point de vue.

Elle permet tout d'abord, et c'est à cela, pensons-nous, qu'elle doit en majeure partie son importance, d'établir l'identité d'un produit en opérant sur des quantités excessivement faibles de celui-ci. C'est là un gros avantage surtout en toxicologie et même souvent en chimie analytique.

De plus, elle bénéficie en général d'une technique simple et rapide et permet souvent par l'action d'un réactif unique, de caractériser un corps dont l'analyse macrochimique nécessiterait plusieurs réactions.

Si le toxicologue et le chimiste ont tout intérêt à recourir à ces méthodes, le pharmacien dans son officine pourra faire appel à elles. But beaucoup plus modeste certes, mais sans doute utile, car ces méthodes simples lui permettront de caractériser certains produits souvent mis de côté, soit que l'étiquetage ait disparu ou que le nom se soit à la longue effacé. Elles le mettront à même de satisfaire le client qui apporte parfois les produits les plus divers en vue d'une analyse le plus souvent problématique, surtout lorsqu'il s'agit de produits organiques.

Dans une récente communication au *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux* (1), M. le professeur Deniges a souli-

gné, particulièrement à ce point de vue, l'intérêt de l'analyse microchimique. Dans cette voie beaucoup de travail a déjà été fait, mais la multiplicité des produits est telle que le champ d'investigation demeure grand ouvert.

C'est pourquoi nous avons essayé au cours de ce travail d'étudier les réactions microchimiques d'une série de corps très importants pour la pharmacie : les alcaloïdes. Cependant ces derniers sont si nombreux que nous avons borné notre étude aux principaux alcaloïdes du Codex.

Nous avons, d'une part, dans cet ouvrage, relevé les réactions déjà existantes, et d'autre part, en essayant une série de réactifs, nous avons décrit quelques réactions nouvelles. Nous n'avons certes pas eu la prétention de décrire toutes les réactions microchimiques de chacun des produits étudiés, car il est possible d'en augmenter considérablement le nombre en faisant varier les réactifs de précipitation. Nous avons essayé quelques réactions simples se faisant avec des réactifs courants et permettant de caractériser chacun de ces alcaloïdes.

La description des formes cristallines nous ayant embarrassé et un dessin étant quelquefois trop infidèle, nous avons photographié quelques réactions intéressantes, le test photographique étant, à notre avis, le plus fidèle moyen de comparaison.

## RÉACTIFS MICROCHIMIQUES

Un très grand nombre de réactifs ont été proposés en vue du diagnostic microchimique des substances organiques ou minérales. Pour les alcaloïdes en particulier, en plus des réactifs généraux de précipitation (2) (iodobismuthate de potassium, iodomercurate, acide picrique...), de nombreux acides minéraux ou organiques, de nombreux sels (des complexes en particulier) ont été expérimentés. Les auteurs se sont attachés à trouver dans chacun d'eux un agent de précipitation susceptible de donner avec le plus grand nombre possible d'alcaloïdes des précipités cristallins caractéristiques. Si l'on pousse la première qualité, ayant trait à la multiplicité des produits précipités, à un degré assez élevé, on s'aperçoit qu'elle devient vite incompatible avec la deuxième. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce sujet quand nous étudierons la spécificité des réactions.

D'autre part, ces réactifs polyvalents sont peu nombreux, et pour les préparer, il faut le plus souvent faire appel à des produits que le pharmacien ne manipule pour ainsi dire jamais. En outre, il est parfois difficile de se les procurer. Tels sont, l'acide fluosilicique (3), l'acide tétrachloroiodique (4), le chlorure germaneux (5), le sel de Reinecke proposé en 1927 par Rosenthaler (6).

C'est pourquoi nous nous sommes efforcé à n'employer que des produits chimiques d'un usage courant en pharmacie ou au laboratoire.

Tous nos réactifs ou presque, ont été préparés en solution aqueuse, l'eau étant au fond, le solvant le plus général des

acides, des bases ou des sels minéraux, et l'opérateur ayant d'autre part la possibilité de mettre les alcaloïdes en solution aqueuse, après les avoir salifiés par un acide approprié.

Quelques auteurs (7) ont proposé d'employer certains réactifs en solution alcoolique ou même éthérée. Ce mode de préparation, s'il présente des avantages certains au point de vue de la sensibilité de la réaction, possède un très gros inconvénient, au point de vue microchimique, lorsqu'on veut s'attacher à réaliser la réaction sur la lame même, sous l'objectif du microscope. La faible tension superficielle de ces solvants provoque l'étalement de la préparation et l'évaporation instantanée du réactif. C'est pourquoi, seul l'alcool additionné de glycérine reste encore d'un emploi possible ; quant à l'éther, il n'y faut même pas songer, sa trop grande volatilité interdisant son emploi sur la lame.

Nous avons fait tout d'abord appel aux réactifs généraux de précipitation. Ces réactifs donnent malheureusement presque toujours des précipités amorphes. Toutefois, avec l'iodomercurate de potassium en particulier, on peut, par un mode opératoire très simple, obtenir des précipités cristallins.

Nous avons employé les réactifs généraux suivants :

1° *Le réactif iodo-ioduré ou de Bouchardat.*

| | |
|---|---|
| Iodure de potassium . ..... | 2 g. |
| Iode ..... | 2 g. |
| Eau distillée ..... ..... | 100 cm³. |

qui donne rarement de beaux cristaux ; on obtient le plus souvent avec lui des précipités microcristallins.

2° *Le réactif ioduro-bismuthique ou de Dragendorff.*

Le réactif ioduro-bismuthique ou de Dragendorff obtenu en dissolvant dans 40 cm³ d'eau additionnés de 10 cm³ d'acide chlorhydrique pur (D = 1,18), 5 grammes de sous-nitrate de bismuth et en ajoutant ensuite 40 gr. d'iodure de potassium dissous dans 100 cm³ d'eau distillée.

Ce réactif donne très rarement des précipités cristallins.

3° *Le réactif ioduro-mercurique* (8) (9).

*a*) Formule de Mayer | 13 g. 55 de chlorure mercurique
60 g. d'iodure de potassium
Eau q. s. pour 1.000 cm³.

L'addition de 30 p. 100 de chloral facilite la formation de précipités cristallins.

*b*) Formule de Valser | Iodure mercurique en excès (8)-(9)
Iodure de potassium : 10 g.
Eau distillée : 100 cm³.

se montre dans certains cas beaucoup plus sensible.

4° *L'acide picrique.*

a) *En solution saturée aqueuse*;

b) *Le réactif picro-éthylique glycériné* (10) proposé par Ionescu-Mathiu se montre dans la plupart des cas beaucoup plus sensible que l'acide picrique. On l'obtient en faisant une solution saturée à froid d'acide picrique dans l'alcool à 96° et en additionnant cette solution de 5 p. 100 de glycérine.

c) *Le réactif picramique* proposé par le même auteur est obtenu en réduisant par 2 g. de glucose pur en poudre, une solution d'acide picrique à 5 p. 100 après alcalinisation par du carbonate de sodium cristallisé. Filtrer après refroidissement. Nous avons essayé d'autre part:

— le chlorure d'or à 10 p. 100.
— le chlorure de platine à 10 p. 100,
— le permanganate de potassium à 3 p. 100,
— l'iodure, le bromure de potassium au tiers,
— le chromate de potassium au demi,
— le dichromate de potassium à 10 p. 100,
— les ferro, ferri et sulfocyanates de potassium à 10 p. 100,
— le chlorure mercurique à 5 p. 100,
— le chlorure de zinc à 10 p. 100.
— enfin le perchlorate de sodium à 5 p. 100 proposé par M. le professeur Deniges (11).

Tous ces réactifs sont très faciles à préparer et de bonne conservation. Nous nous en sommes servi plus d'un an sans jamais avoir remarqué aucune altération.

## TECHNIQUE MICROCHIMIQUE

Avant de décrire les différentes techniques que nous avons suivies au cours de ce travail, il convient d'étudier certaines conditions opératoires, dont la non-observation conduirait, sinon à un échec total, du moins à des résultats médiocres.

La technique microchimique est toujours très simple. Pourtant, au début de nos travaux, nous fûmes souvent obligé de recommencer plusieurs fois des réactions aujourd'hui classiques avant d'arriver à un résultat correct. Il existe un axiome fondamental, qu'il ne faut jamais perdre de vue, c'est que, jusqu'à une certaine limite, la netteté d'une réaction est fonction inverse de la quantité de produits mis en œuvre.

Lorsqu'on opère sur l'alcaloïde en nature, ne faire la réaction que sur des quantités de produits de l'ordre du milligramme, c'est-à-dire, pour fixer les idées, sur une parcelle de poudre de la grosseur d'une tête d'épingle.

Si l'on opère sur une solution, les gouttes déposées sur la lame seront prélevées soit avec un agitateur de verre dont le diamètre n'excédera pas 2 à 3 mm., soit avec un tube de verre effilé (genre pipette Pasteur). Les gouttes données par le compte-gouttes normal sont beaucoup trop grosses. Dans tous les cas, le diamètre de la préparation ne devra jamais dépasser 3 mm. Une seule exception, que nous prendrons d'ailleurs soin de signaler chaque fois, sera faite dans la technique propre au réactif à l'iodomercurate de potassium, technique nécessitant des gouttes plus grosses.

Les réactifs sont prélevés avec des agitateurs de verre de 3 mm. de diamètre, légèrement étirés à leur partie inférieure, mais terminés par un petit renflement sphérique.

Opérer sur de faibles quantités de produit, c'est là la condition fondamentale d'une belle réaction.

De plus, si l'on veut établir un test photographique, comme nous l'avons fait pour certaines réactions, on éprouve beaucoup moins de difficultés à faire une bonne mise au point sur une préparation de faible diamètre et par conséquent de faible épaisseur.

**Obtention du précipité cristallin.**

Nous nous sommes inspiré des méthodes mises au point par M. le professeur Deniges (12) et, dans la plupart des cas, nous les avons suivies intégralement. Ces méthodes peuvent se résumer ainsi :

1° *Par simple contact* :

C'est là, à notre avis, la méthode idéale. On peut, suivant les cas, ou déposer la goutte de réactif au contact de la solution alcaloïdique et laisser diffuser le réactif, ou déposer ce dernier au centre même de la préparation. Ce mode opératoire permet d'obtenir les plus beaux, les plus gros cristaux et donne une très grande régularité des formes cristallines. Par contre, c'est une méthode parfois très lente ; si lente dans certains cas, que la réaction n'arrive pas à se déclancher et que l'on est obligé d'opérer différemment. Il faut alors avoir recours à la méthode des frictions circulaires.

2° *Frictions circulaires* :

Frotter le centre de la préparation avec l'agitateur, d'un mouvement circulaire assez lent, pouvant parfois se répéter jusqu'à apparition de stries blanchâtres, dessinées par la pointe de l'agitateur au fur et à mesure de son déplacement. Ces stries sont beaucoup plus visibles si l'on examine la préparation sur fond noir.

Il faut éviter avant tout, dans cette technique, d'élargir le diamètre de la goutte qui doit garder autant que possible sa grandeur initiale.

Cette méthode permet de déclancher la réaction et, dans le cas où le précipité cristallin peut être obtenu par simple contact, elle diminue considérablement son temps d'apparition.

3° *Méthode par redissolution à chaud du précipité.*

Dans certains cas, en particulier pour l'iodomercurate de potassium, nous avons pu arriver à faire cristalliser des précipités amorphes d'une façon très simple.

On dissout le précipité obtenu en déposant une goutte de réactif au centre de la goutte de solution alcaloïdique, en portant la lame au-dessus d'un bec Bunsen en veilleuse. Par refroidissement, qui peut être accéléré en ajoutant, suivant les cas, une goutte d'eau froide, ou une nouvelle goutte de réactif, on obtient avec certains alcaloïdes des précipités cristallins. Ces précipités n'auraient pu être obtenus d'une façon directe, ou tout au moins que dans un temps très long bien que nous n'ayons jamais remarqué leur apparition même après 24 heures de contact. Ces trois méthodes, avec quelques modifications de température et de quantités respectives de réactifs et de produit à précipiter, sont suffisantes pour obtenir presque toujours de bons résultats.

**Examen des cristaux.**

L'examen des cristaux doit se pratiquer à un grossissement faible. Tous nos cristaux ont pu être examinés à un grossissement d'environ cent diamètres. Il est rarement nécessaire de recourir à un grossissement plus fort. Dans ce cas l'objectif n° 5 correspondant à un grossissement d'environ trois cents diamètres est nettement suffisant. Il a de plus l'avantage de permettre encore un examen direct sans lamelle.

Les cristaux qui seraient mal résolus à ce grossissement ne permettent pas une caractérisation sûre du produit essayé, car les microcristaux se présentent très rarement en assemblage caractéristique et sont le plus souvent isolés. Nous en verrons d'ailleurs des exemples en étudiant la sensibilité des réactions.

## SENSIBILITÉ DE RÉACTION VITESSE DE RÉACTION. — SPÉCIFICITÉ POLYMORPHISME

Pour qu'une réaction microchimique soit intéressante, il faut qu'elle possède trois qualités : sensibilité, rapidité relative et enfin spécificité. Ces trois conditions sont souvent incompatibles, ou sont tout au moins assez difficiles à réaliser.

Pour ce qui est de la *sensibilité*, nous avons rejeté d'emblée les réactions ne donnant qu'avec des concentrations supérieures à 1 p. 100, c'est-à-dire en opérant sur une goutte de solution nécessitant plus d'un demi-mg. de produit.

En admettant qu'à la concentration de 1 p. 100 cette réaction soit spécifique, nous avons voulu que la vitesse fût assez grande, pour ne pas nécessiter un temps trop long. L'opérateur pourrait dans ce cas conclure à une réaction négative. Avec des concentrations voisines de 1 p. 100, nous avons rejeté les réactions n'ayant pas été positives au bout de cinq minutes. Mais il faut se montrer plus tolérant avec des concentrations inférieures à 1 p. 1.000, car dix minutes sont parfois nécessaires avant d'obtenir un résultat..

La vitesse d'une réaction, fonction de la concentration ainsi que nous venons de le voir, est aussi fonction de la température, et une réaction quasi-impossible en hiver — (il nous a été donné d'opérer avec des températures voisines de 0°) — devient facilement réalisable en été, et inversement une réaction difficile à obtenir en été peut être parfois obtenue beaucoup plus facilement en hiver.

Il est d'ailleurs très facile de remédier à cet état de choses en élevant très légèrement la température de la préparation,

en la portant sur le dispositif d'éclairage du microscope. Il faut éviter de la chauffer dans une flamme, car on s'expose à obtenir des cristaux très différents de la forme décrite, ainsi que nous le verrons pour le permanganate de cocaïne.

Ayant donc à notre disposition une réaction sensible pouvant permettre de *déceler* parfois un centième de mg. de produit dans un temps relativement court, encore faut-il que nous puissions *caractériser* ce produit d'une façon nette; nous abordons là le gros écueil auquel nous nous sommes souvent heurté. Plusieurs alcaloïdes peuvent donner avec le même réactif des cristaux très voisins morphologiquement et, ce qui est plus grave, optiquement pour les déterminations courantes (sens de l'allongement, directions de Ng et de Np, signe optique du cristal uniaxe ou biaxe). Si les formes cristallines ou même les assemblages cristallins sont très voisins aux fortes concentrations, que faut-il penser des cristaux obtenus isolés pour des concentrations beaucoup plus faibles ?

Examinons trois exemples typiques :

1° Si l'on fait agir l'acide picrique sur des solutions de titre variable, d'Atropine et de son isomère l'Hyosciamine, on obtient avec ces deux alcaloïdes des cristaux absolument identiques morphologiquement et optiquement. Seul le point de fusion de ce picrate nous permettra de différencier nos deux isomères (10).

2° Si sur des solutions à 1 p. 100 de morphine et d'héroïne, on fait agir le chlorure mercurique à 5 p. 100, on obtient dans les deux cas des aiguilles groupées en rosaces. Seul un opérateur entraîné pourra à première vue établir un diagnostic. Les assemblages cristallins obtenus sont évidemment différents par l'aspect et la grandeur, mais ces différences ne sont pas suffisantes pour permettre l'identification.

3° Ce troisième exemple va nous montrer la difficulté de caractérisation des alcaloïdes aux faibles concentrations.

La différenciation de la strychnine et de l'aconitine par le perchlorate de sodium, à des concentrations voisines de 1 p. 100, ne souffre aucune difficulté. Les cristaux obtenus sont nette-

ment différents. Mais, si l'opérateur ne connaît pas le titre de la solution (en pratique, c'est généralement le cas), il pourra très bien confondre un précipité de perchlorate de strychnine, obtenu à des concentrations voisines de 0,1 p. 100 avec un précipité de perchlorate d'aconitine à des concentrations voisines de 0,05 p. 100.

Dans ces trois cas, il est absolument impossible de conclure, même si l'on a eu soin de spécifier rigoureusement les conditions expérimentales. Il arrivera ainsi parfois qu'une réaction seule ne nous permettra pas de caractériser un produit et il faudra considérer cette réaction comme un test de probabilité et non d'identité. Nous n'avons d'ailleurs pas perdu de vue toutes ces difficultés quand nous avons voulu faire un essai de systématique microchimique dont nous verrons le principe dans la deuxième partie de ce travail.

# Étude microchimique des principaux alcaloïdes du Codex

## COCAINE

Le Codex recherche la cocaïne par formation de benzoate de méthyle d'odeur caractéristique, par la propriété qu'elle a de donner avec le réactif de Bouchardat un précipité brun rouge amorphe, et avec le permanganate de potassium un précipité cristallisé.

Nous avons effectué nos recherches à partir d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 p. 100.

Les réactifs généraux des alcaloïdes, réactif de Mayer, de Bouchardat et de Dragendorff, ne nous ont donné que des précipités amorphes, qu'il nous a été impossible d'obtenir cristallisés.

### 1° *Acide picrique et réactifs dérivés de cet acide.*

L'acide picrique et les réactifs dérivés de cet acide donnent avec cet alcaloïde des résultats intéressants (10).

*Solution à* 1 p. 100. Par simple contact d'une goutte de réactif et de solution alcaloïdique, on obtient au bout de quelques secondes des cristaux formés de fines aiguilles assemblées en gerbes ou en balais.

Les trois réactifs donnent un résultat identique à cette concentration.

*Avec la solution à* 0,1 p. 100, les résultats sont encore très positifs, les cristaux obtenus sont encore très volumineux et très caractéristiques.

*Avec la solution à* 0,02 p. 100, le réactif picrique en solution saturée s'est montré le plus sensible et donne des cristaux caractéristiques au bout de deux à trois minutes.

Les auteurs ont pu, avec le réactif picramique caractériser 4/1000 de mg. de cocaïne sur un résidu d'évaporation.

Au cours de nos essais, nous avons pu très facilement en caractériser 1/100 de mg. Mais c'est là une limite pratique qu'il est difficile de dépasser lorsque l'on n'a aucune idée de l'alcaloïde à rechercher (fig. 5).

### 2° *Permanganate de potassium* (13).

Réaction devenue classique, mais peu sensible, elle n'est positive qu'avec les solutions de titre voisin de 1 p. 100. Nous avons pu l'obtenir avec une solution à 0,2 p. 100 mais d'une façon assez inconstante. Certaines conditions opératoires sont nécessaires pour la réussir. Il faut toujours opérer avec un excès de réactif, c'est-à-dire avec des solutions de permanganate assez concentrées, en ayant soin de bien observer si la préparation ne brunit pas trop vite par réduction du permanganate.

Les cristaux obtenus sont quadratiques, en marches d'escalier, analogues à ceux du cholestérol hydraté (fig. 3).

*Polymorphisme.* — Au cours de plusieurs réactions avec une solution de chlorhydrate de cocaïne, nous avons obtenu des cristaux formés d'aiguilles fines, touffues, rayonnant autour d'un centre, parallèlement aux cristaux normaux.

Nous nous sommes rendu compte qu'une faible élévation de température permettait de les produire d'une façon régulière. Il suffit, ayant obtenu les cristaux normaux, de porter la préparation cinq à six secondes à peine dans l'air chaud d'un bec Bunsen, de refroidir ensuite la préparation en déposant au centre avec l'agitateur une goutte d'eau froide ou une nouvelle goutte de réactif, pour obtenir ces formes en oursins.

### 3° *Chlorure de platine* (13).

Une goutte de solution de chlorure de platine déposée sur une goutte de solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 p. 100 fournit instantanément un précipité en feuilles de fougère

très caractéristique. La sensibilité est assez faible. La réaction n'est positive qu'avec les solutions de cocaïne de titre supérieur à 0,5 p. 100 (fig. 1 et 2).

4° *Chlorure d'or* (13).

Nous avons opéré selon la technique suivante :

Sur lame : une goutte de solution alcaloïdique-une goutte de chlorure d'or est déposée au centre à l'aide d'un agitateur. Il se forme instantanément un précipité amorphe. Ce précipité est redissous en portant la préparation dans l'air chaud d'une flamme. Par refroidissement on obtient de fines aiguilles, plus grosses sur la périphérie, et qui, examinées avec un grossissement d'environ trois cents diamètres, affectent la forme de barbes de plumes.

Cette réaction n'est guère plus sensible que la précédente et n'a par conséquent sur elle aucun avantage.

5° *Perchlorate de sodium* (14).

Cette réaction est l'une des plus intéressantes de la cocaïne. Par simple contact d'une goutte de solution de cocaïne à 1 p. 100 et d'une goutte de réactif, on obtient instantanément un précipité cristallin formé de longues aiguilles flexueuses, déformées par pression réciproque.

*Avec la solution à* 0,50 p. 100, on obtient des groupements plus grêles, donnant au bout de trois à cinq minutes des aiguilles assez larges.

Nous avons pu obtenir la réaction avec la solution à 0,1 p. 100 ; mais les cristaux sont isolés, peu caractéristiques et se rapprochent étrangement de ceux obtenus dans les mêmes conditions avec la strychnine et l'aconitine (fig. 4).

*En conclusion* l'opérateur dispose, pour caractériser la cocaïne microchimiquement, d'une réaction très sensible à l'acide picrique, et de trois autres réactions qui, bien que moins sensibles, sont cependant très rapides et très faciles à réaliser.

Pour cet alcaloïde, la caractérisation microchimique présente des avantages incontestables sur les réactions chimiques classiques.

## ATROPINE ET HYOSCIAMINE

La principale réaction de caractérisation de l'atropine est celle de Vitali; cet alcaloïde, chauffé au bain-marie avec de l'acide azotique fumant jusqu'à évaporation complète du liquide, donne un résidu qui se colore en violet intense par addition de solution alcoolique d'hydroxyde de potassium au 1/10;

Nous sommes parti dans nos essais d'une solution de sulfate d'atropine à 1 p. 100.

D'après certaines études effectuées (15), la sensibilité des réactifs vis-à-vis de cet alcaloïde serait, en ordre décroissant, la suivante :

Réactif bromo-bromuré et iodo-ioduré, acide picrique et chlorure d'or.

*Les réactifs iodo-ioduré, bromo-bromuré et le chlorure d'or* sont évidemment des réactifs très sensibles. Le réactif iodo-ioduré donne par exemple un précipité appréciable avec une concentration en alcaloïde de 0,05 p. 100. Mais il ne peut servir à une caractérisation car les cristaux obtenus sont très petits et assez polymorphes. Le précipité présente l'aspect de sables cristallins parsemés d'aiguilles assez trapues de couleur brun-noir.

Le précipité donné par le chlorure d'or est lui aussi microcristallin et ne peut permettre aucune caractérisation.

*Acide picrique et réactifs dérivés* (10).

L'acide picrique et les réactifs dérivés (10) donnent par contre des résultats intéressants.

La solution à 1 p. 100 est presque trop concentrée, le précipité obtenu trop abondant gêne la cristallisation.

*Avec la solution à* 0,5 p. 100, les résultats sont beaucoup plus nets. En déposant une goutte de l'un des trois réactifs au centre de la goutte de solution alcaloïdique, on obtient presque instantanément des cristaux quadratiques jaunes, un peu analogues au permanganate de cocaïne.

Si la température est assez basse, on obtient d'abord des cristaux en oursins, petits et trapus, aux dépens desquels on voit se former assez rapidement les cristaux définitifs.

Le réactif picroéthylique donne les cristaux les plus gros.

*Avec la solution à* 0,1 p. 100, le réactif picroéthylique se montre toujours le plus sensible et donne des cristaux caractéristiques, mais plus petits, au bout de cinq minutes.

*Avec la solution à* 0,05 p. 100, ce même réactif donne encore des cristaux très nets au bout de quinze à vingt minutes. Cette dilution marque la limite de sensibilité du réactif. Sur le résidu d'évaporation de plusieurs gouttes nous avons vérifié la sensibilité indiquée par l'auteur. Elle oscille aux environs de un centième de mg. d'alcaloïde, et c'est le réactif picramique qui donne la réaction la plus nette (fig. 6).

*En résumé*, l'acide picrique est le seul de nos réactifs nous ayant donné avec l'atropine un résultat positif. La sensibilité de ce réactif est si grande et les cristaux obtenus sont si caractéristiques, même à une faible dilution, que cette seule réaction pourrait nous paraître suffisante pour la caractériser.

Malheureusement, son isomère, l'hyosciamine, donne dans les mêmes conditions des cristaux identiques.

Seul le point de fusion du picrate obtenu permet de les différencier. Il est donc impossible de séparer les deux isomères par voie microchimique.

# PRINCIPAUX ALCALOIDES DE L'OPIUM

## MORPHINE

Grâce à sa fonction phénolique libre, la morphine possède d'assez nombreuses réactions d'identification.

Microchimiquement, elle donne aussi avec certains réactifs des précipités assez caractéristiques pour permettre cette identification.

Nous sommes parti d'une solution de chlorhydrate de morphine à 1 p. 100.

*Les réactifs de Dragendorff, Bouchardat* ne donnent que des précipités amorphes ou mal cristallisés.

### 1° *Iodomercurate de potassium*

L'iodomercurate de potassium donne, par contre, un résultat positif.

Déposer sur une goutte assez grosse (4 mm. environ) de solution alcaloïdique, une goutte de réactif. Il se forme instantanément un précipité amorphe. Ce précipité porté dans l'air chaud d'une flamme, se dissout très facilement. (Eviter de trop chauffer la préparation, car le liquide s'évaporerait.) Porter alors au centre de la préparation, une goutte d'eau froide ou une nouvelle goutte de réactif. Il se forme presque instantanément des cristaux, constitués par de longues aiguilles groupées en balais ou rayonnant autour d'un centre.

La réaction est encore sensible avec la solution à 1 p. 100.

Les deux réactifs, Mayer, Valser, ou l'un de ces réactifs additionné de chloral, peuvent être employés indifféremment Ils conduisent au même résultat (fig. 12).

2° *Chlorure mercurique à* 5 p. 100.

Sur une lame, déposer une goutte de solution de chlorhydrate de morphine à 1 p. 100. Porter au centre de la préparation, une goutte de réactif, prélevée avec un agitateur.

Le précipité n'apparaît pas, quelquefois, instantanément. Cela dépend des quantités respectives d'alcaloïde et de réactifs mis en œuvre. Frotter alors le centre de la préparation d'un mouvement circulaire avec la pointe arrondie d'un agitateur. La lame étant examinée sur fond noir, on arrête l'opération dès l'apparition des premières stries blanchâtres.

Si l'on examine au faible grossissement, on peut voir de fines aiguilles flexueuses, parfois disposées en éventail, le plus souvent opposées par le sommet, parfois rayonnant autour d'un centre.

L'héroïne donne dans les mêmes conditions un précipité qui peut, parfois, affecter des formes analogues, ainsi d'ailleurs que l'hydrastinine.

La sensibilité est donnée par la solution à 0,5 p. 100 (fig. 7).

3° *Perchlorate de sodium.*

Cette réaction, indiquée par M. le professeur Denigès, n'est pas très sensible, mais elle est très fidèle aux fortes concentrations.

Si l'on met en contact :

une goutte de solution de morphine à 2 % (c'est la concentration la meilleure)

une goutte de perchlorate de sodium,

on obtient instantanément de longues aiguilles groupées autour d'un centre.

Ce précipité est caractéristique ; cependant si la réaction réussit encore avec la solution à 1 p. 100, elle est impossible avec des concentrations plus faibles (fig. 16).

*En résumé*, les réactions microchimiques de la morphine que nous avons étudiées, sont peu sensibles. Elles permettent, toutefois, de caractériser cet alcaloïde pour des concentrations supérieures à 0,1 p. 100, c'est-à-dire en opérant sur une goutte de solution, pour 1/20 de mg. au moins.

## CODEINE

La codéine peut se caractériser macroscopiquement par diverses réactions de coloration. Avec l'acide sulfurique, azotique, le perchlorure de fer, le formol et l'acide sulfurique combinés.

Micrographiquement, elle donne avec quelques réactifs des précipités caractéristiques, qui permettent son identification (16).

Nous sommes parti d'une solution de codéine à 1 p. 100 de base solubilisée, par la plus petite quantité possible d'acide chlorhydrique à 1 p. 100.

Si l'on opère sur l'alcaloïde en nature, on peut très facilement solubiliser directement sur la lame une parcelle de la poudre, par une goutte d'acide chlorhydrique à 1 p. 100.

1° *Acide picrique* (10).

L'acide picrique et les réactifs dérivés ne donnent pas de précipité, même au bout de vingt-quatre heures. Le réactif de Dragendorff donne un précipité amorphe et le réactif de Bouchardat un précipité microcristallin.

2° *Iodomercurate de potassium* (*signalé par Wagenaar*) (16)

Nous n'avons pu nous procurer les travaux de l'auteur, aussi avons-nous employé notre mode opératoire habituel. (Précipitation à froid à l'état amorphe, redissolution du précipité à la chaleur; reprécipitation sous forme cristallisée, par refroidissement à l'aide d'une goutte d'eau froide, déposée au centre de la préparation.)

On obtient des cristaux assez trapus, groupés en gerbes ou en éventails et dont l'un des bords est parfois découpé en dents de scie.

On a intérêt à employer le réactif de Mayer, additionné de chloral; les cristaux obtenus sont plus gros pour une même concentration d'alcaloïde.

*Sensibilité.* — La sensibilité de cette réaction est assez faible. La limite ne dépasse guère la solution à 0,5 p. 100.

*Remarque.* — La réaction peut très bien s'effectuer sur l'alcaloïde base en nature, sans avoir besoin de le solubiliser au préalable par une goutte d'acide chlorhydrique à 1 p. 100, en opérant de la façon suivante :

Une parcelle de poudre est déposée sur la lame. On ajoute une goutte de réactif, et l'on fait dissoudre en portant la préparation dans l'air chaud d'une flamme. Homogénéiser la solution en promenant dans le liquide la pointe d'un agitateur. Porter au centre une goutte d'eau froide; on obtient alors les cristaux précédemment décrits (fig. 13).

### 3° *Chromate de potassium* (16).

*Solution à* 1 p. 100 : une goutte de réactif est déposée au centre d'une goutte de solution alcaloïdique; très rapidement on obtient des cristaux jaunes, groupés autour d'un centre, mais assez larges, d'aspect quadratique.

*Avec la solution à* 0,5 p. 100 : au bout de cinq minutes au maximum, le résultat est très positif.

*Avec la solution à* 0,25 p. 100 : la réaction est encore positive au bout de dix minutes, mais les cristaux sont assez petits.

Si la température extérieure est trop basse, les cristaux se développent mal. Il suffit, pour obvier à cet inconvénient, de poser quelques instants la lame sur le dispositif d'éclairage du microscope.

Nous avons opéré sur l'alcaloïde base en nature :

1° *Directement.* — Sur une parcelle de poudre déposer une

goutte de réactif. Avec la pointe de l'agitateur frotter le centre de la préparation d'un mouvement circulaire pendant une dizaine de secondes environ.

Peu à peu on voit se former des cristaux précédemment décrits. Mais la réaction est gênée par cette insolubilité de la base. Aussi, préférons-nous la technique suivante :

2° *Après solubilisation* faire dissoudre une parcelle de codéine dans une goutte d'acide chlorhydrique à 1 p. 100. Evaporer à douce chaleur. On peut alors indistinctement :

*a*) Ajouter une goutte de réactif et examiner les cristaux formés ou,

*b*) Ajouter une goutte d'eau qui dissout le sel et opérer ensuite selon la technique initiale.

L'évaporation après traitement par l'acide chlorhydrique à 1 p. 100 est avantageuse. Les cristaux obtenus sont beaucoup plus gros que si l'on opère directement sur cette solution (fig. 17).

4° *Sulfocyanate de potassium à* 10 p. 100 (16).

La technique employée est la même que pour le chromate de potassium, avec les mêmes conditions de température.

Les cristaux obtenus sont sensiblement identiques, mais incolores. Toutefois, ils se développent plus lentement et paraissent atteindre le maximum de leur développement au bout de quatre à cinq minutes.

La sensibilité de ces deux réactions (chromate et sulfo-cyanate) est faible. Elle ne dépasse guère la solution à 0,5 p. 100.

De plus, les cristaux obtenus peuvent être confondus très facilement avec ceux obtenus avec la strychnine dans les mêmes conditions.

5° *Chlorure mercurique* (16).

Une goutte de solution alcaloïdique à 1 p. 100 est déposée sur la lame. Ajouter une goutte de chlorure mercurique au centre de la préparation. On voit apparaître, au bout d'une

minute environ, un précipité cristallin formé de cristaux lancéolés assez trapus et ramifiés.

La limite de cette réaction est encore assez faible et ne dépasse pas, elle non plus, la solution à 0,5 p. 100, du moins au bout d'un temps normal (fig. 8).

*En résumé*, la codéine présente un ensemble de réactions pouvant permettre son identification par voie microchimique. Toutefois ces réactions sont assez peu sensibles et ne permettent pas de caractériser moins d'un quart de mg. d'alcaloïde.

## CHLORHYDRATE D'ETHYL-MORPHINE

(*Dionine.*)

Caractérisée par certaines réactions colorées, par action simultanée de l'acide sulfurique et de l'acide azotique (réaction donnée par la codéine), la dionine peut se différencier de cette dernière par des réactions négatives.

Au point de vue microchimique, nous n'avons pas eu connaissance de réactions déjà décrites. Nous sommes parti d'une solution d'alcaloïde à 1 p. 100.

1° *Acide picrique* (10).

L'acide picrique et les réactifs dérivés donnent des résultats négatifs ; le précipité obtenu est amorphe.

2° *Iodomercurate de potassium.*

Le réactif de Mayer ne nous a donné qu'un précipité amorphe. Par contre, le *réactif de Mayer additionné de chloral* conduit à un résultat assez net.

*Technique* : une goutte de solution alcaloïdique à 1 p. 100 est déposée sur la lame ; on porte, au centre de la préparation, une goutte de réactif. Il se produit un précipité amorphe que l'on dissout à chaud, suivant la technique habituelle et que l'on reprécipite par addition d'une goutte d'eau froide. On obtient alors un précipité cristallin. Ces cristaux sont petits ; examinés au grossissement habituel (100 diamètres environ), ils se présentent sous forme d'oursins très petits et assez confus.

Examinés entre lame et lamelle à un grossissement plus fort, ils affectent une forme rayonnée à cinq ou six branches.

*Sensibilité.* — La réaction est encore nette avec la solution à 0,1 p. 100 (fig. 14).

3° *Chlorure mercurique à* 5 p. 100.

Une goutte de solution alcaloïdique est déposée sur la lame. Une goutte de chlorure mercurique à 5 p. 100, est déposée au centre de la préparation à l'aide d'un agitateur.

Frotter le centre de la préparation une dizaine de fois, d'un mouvement circulaire.

On voit se former des cristaux plus ou moins losangiques, parfois disposés en rosaces, grossissant rapidement et pouvant s'imbriquer les uns dans les autres en donnant un aspect de dents de scie.

*Sensibilité.* — La réaction se fait encore très bien avec la solution à 0,5 p. 100, mais au-dessous elle est très infidèle.

Il semble qu'il ne faille pas opérer avec un excès de réactif. Or, au-dessous d'une concentration de 0,5 p. 100 en alcaloïde, on se trouve toujours dans le cas d'un excès de chlorure mercurique.

Nous avons alors essayé de diluer notre réactif; nous avons bien obtenu des cristaux, mais si petits et si peu réfringents, qu'ils étaient nettement insuffisants pour caractériser l'alcaloïde (fig. 9).

*En résumé*, la dionine, assez délicate à identifier par ses réactions colorées, fournit microchimiquement deux réactions qui, sans être très sensibles, peuvent permettre de la déceler pour des concentrations voisines de 1 p. 100, correspondant à une prise d'essai d'un quart de mg. environ.

## CHLORHYDRATE DE DIACETYL-MORPHINE

(*Héroïne.*)

---

L'héroïne peut être caractérisée, comme la dionine, par une réaction de coloration fournie par l'acide azotique après action de l'acide sulfurique concentré et par formation d'acétate d'éthyle, d'odeur caractéristique, sous l'action combinée de l'acide sulfurique et de l'alcool éthylique. Au point de vue microchimique, aucune réaction n'a, à notre connaissance, été publiée. Nous sommes parti d'une solution d'héroïne à 1 p. 100.

1° *Acide picrique et réactifs dérivés.*

L'acide picrique et les réactifs dérivés fournissent des cristaux excessivement longs à se former. Les résultats sont pour ainsi dire négatifs, au bout de vingt-quatre heures.

2° *Iodomercurate de potassium.*

De même que pour la dionine, le réactif de Mayer ne nous a donné aucun résultat (précipité amorphe ou mal cristallisé); par contre :

*Le réactif de Mayer additionné de chloral* fournit un précipité cristallin.

La technique employée, est toujours la même. Précipitation à l'état amorphe, dissolution du précipité à la chaleur et reprécipitation en portant au centre de la préparation une goutte de réactif froid. Il convient de frotter la préparation cinq ou six fois, d'un mouvement circulaire avec la pointe de

l'agitateur. Attendre quatre ou cinq minutes avant d'examiner.

Il s'est formé des cristaux losangiques groupés en rosaces et grossissant lentement avec le temps.

Il semble nécessaire d'opérer avec un excès de réactif. C'est pourquoi nous avons été amené, au cours de nos essais, à refroidir la préparation avec une nouvelle goutte d'iodomercurate.

La sensibilité de la réaction est faible; au-dessous d'une concentration de 0,5 p. 100 les cristaux ne se forment que très difficilement.

3° *Chlorure mercurique à* 5 p. 100.

La technique est là aussi toujours la même. Déposer au centre de la goutte de solution alcaloïdique, une goutte de chlorure mercurique à 5 p. 100. Opérer cinq ou six frictions circulaires. Il se forme presque instantanément un précipité cristallin, constitué par de fines aiguilles plus ou moins flexueuses, groupées en rosaces très fournies. Ce précipité est malheureusement très voisin de celui que donne la morphine dans les mêmes conditions.

*Sensibilité.* — La réaction est un peu plus sensible que la précédente; elle se fait encore très bien avec la solution à 0,2 p. 100. Les cristaux sont beaucoup plus petits, mais néanmoins très caractéristiques. Il faut attendre quatre à cinq minutes avant d'observer leur complet développement.

Nous avons même pu les obtenir avec la solution à 1 p. 100 (fig. 10).

*En résumé*, de même que la dionine, l'héroïne donne, avec l'iodomercurate de potassium et le chlorure mercurique, des précipités pouvant permettre son identification et la différencier très nettement des alcaloïdes du même groupe.

## PAPAVÉRINE

Quelques réactions de précipitation ont été indiquées pour la caractérisation microchimique de la papavérine (17), parmi lesquelles nous citerons : acide picrique, chlorure mercurique, iodomercurate de potassium, chlorure de platine, ferricyanure de potassium, ferrocyanure de potassium, réactif iodo-ioduré.

Nous sommes parti, pour nos essais, d'une solution de chlorhydrate de papavérine à 1 p. 100.

### 1° *Iodomercurate de potassium* (17).

Nous avons suivi notre technique habituelle. Obtention d'un précipité amorphe, dissolution de ce précipité à douce chaleur et reprécipitation à l'état cristallisé par addition d'une goutte d'eau froide.

Avec la solution à 1 p. 100, on obtient des cristaux à face visible carrée, très peu réfringents, assez difficiles à déceler avec un faible grossissement, plus facilement résolvables avec un fort grossissement, entre lame et lamelle. Certains cristaux vus de champ prennent l'aspect quadratique assemblés souvent par deux ou trois.

Le réactif de Mayer additionné de chloral, nous a paru le plus sensible. Les cristaux fournis par ce réactif sont plus volumineux, plus réfringents, et par conséquent plus visibles.

*Sensibilité.* — Cette réaction est peu sensible. Elle se fait à peine avec la solution à 0,5 p. 100. Par contre, la réaction avec le chlorure mercurique que nous allons étudier maintenant est beaucoup plus sensible ; elle donne des cristaux identiques,

mais beaucoup plus réfringents et par conséquent plus visibles (fig. 15).

2° *Chlorure mercurique* (17).

*Technique.* — Déposer sur la lame une solution de papavérine. Déposer ensuite au centre de la préparation une goutte de réactif prélevée avec l'agitateur. On voit se former au bout de une à deux minutes, des cristaux identiques à ceux obtenus avec l'iodomercurate, mais plus réfringents.

Les cristaux sont obtenus beaucoup plus rapidement si l'on a soin de chauffer légèrement la préparation, en la posant une minute ou deux sur le dispositif d'éclairage du microscope.

*Sensibilité.* — Elle est de l'ordre du vingtième de mg. d'alcaloïde caractérisé sur une goutte de la solution à 1 p. 100 (fig. 11).

3° *Acide picrique et réactifs dérivés* (10).

Réaction très sensible, puisque les auteurs ont obtenu des cristaux avec une solution à 0,001 p. 100, cela, il est vrai, au bout de dix-sept heures.

*Technique.* — Il suffit de déposer une goutte de réactif au centre de la solution d'alcaloïde pour voir se former, au bout d'un temps variable, des cristaux d'aspect quadratique, assemblés. Ce précipité est de couleur jaune.

La réaction est sensible, mais parfois infidèle. Nous n'avons pu réussir à déterminer les conditions opératoires optima.

La solution à 1 p. 100 paraît trop concentrée. Le précipité amorphe formé au début, trop volumineux, gêne la réaction.

4° *Ferrocyanure de potassium* (17).

Alors que le ferricyanure de potassium ne donne qu'un précipité microcristallin, le ferrocyanure donne, avec les solutions de titre voisin de 1 p. 100, des cristaux très nets.

*Technique.* — Une goutte de solution alcaloïdique est mise en contact avec une goutte de réactif. Laisser diffuser. Au bout de quatre à cinq minutes, on voit se former des cristaux en oursins assez volumineux, formés de fines aiguilles rayonnant autour d'un centre.

Cette réaction est peu sensible, elle ne réussit bien en réalité qu'avec des solutions de titre supérieur ou égal à 1 p. 100.

*En résumé*, la papavérine peut être caractérisée microchimiquement par plusieurs réactifs, en particulier par le chlorure mercurique, pour des concentrations assez faibles, puisqu'il nous permet de caractériser un peu moins de un vingtième de mg. d'alcaloïde.

## DIFFERENCIATION DES PRINCIPAUX ALCALOIDES DE L'OPIUM PAR VOIE MICROCHIMIQUE

Partant de solutions de titres voisins de 1 p. 100 ou opérant sur l'alcaloïde en nature, nous avons pu différencier très facilement les alcaloïdes précédemment étudiés. Le chlorure mercurique à 5 p. 100 s'est montré très suffisant pour cette différenciation, sauf dans le cas de la morphine et de l'héroïne.

La *morphine* et l'*héroïne* donnent des cristaux formés par des aiguilles flexueuses groupées soit en balais soit en rosaces.

La *codéine* donne des cristaux lancéolés trapus et ramifiés.

La *dionine* donne des cristaux plus ou moins losangiques, s'imbriquant les uns dans les autres en donnant un aspect de dents de scie.

La *papavérine* donne des cristaux à faces carrées.

L'*apomorphine* donne un précipité amorphe.

La *morphine* et l'*héroïne* peuvent se différencier aisément en formant leur iodomercurate à l'aide du réactif de Mayer additionné de chloral. Ce réactif permet d'ailleurs de différencier aussi ces six alcaloïdes, mais beaucoup moins nettement que le sublimé.

On obtient avec la *morphine* de longues aiguilles flexueuses. Avec l'*héroïne* des cristaux losangiques groupés en rosaces.

La *codéine* donne de petits cristaux ramifiés et trapus dont l'un des bords présente un aspect de dents de scie.

La *dionine* donne des oursins, qui, vus à un grossissement plus fort, sont formés de cinq à six branches.

La *papavérine* donne des cristaux analogues à ceux obtenus avec le chlorure mercurique mais beaucoup moins visibles.

L'*apomorphine* donne un précipité amorphe. Néanmoins, la coloration de ses solutions et, en général, la couleur du produit lui-même permettent de supposer la présence de cet alcaloïde. Nous n'avons pu malheureusement trouver de réaction de caractérisation de ce corps avec les réactifs que nous avons étudiés.

Les essais que nous avons faits nous ont montré que la différenciation microchimique de ces alcaloïdes était beaucoup plus simple et beaucoup plus rapide que la mise en œuvre de toutes les réactions de caractérisation indiquées par le Codex.

## STRYCHNINE

La strychnine fournit de nombreuses réactions tant au point de vue chimique qu'au point de vue microchimique.

On peut dire qu'avec les solutions de titre voisin de 1 p.100, presque tous nos réactifs nous ont fourni un précipité cristallin, mais certaines réactions méritent une mention spéciale à cause de leur sensibilité ou de leur caractéristique. Nous sommes parti d'une solution à 1 p. 100 de sulfate de strychnine.

### 1° *Action des sels alcalins* (18).

M. le professeur Deniges a montré que, lorsqu'on additionne les solutions de sels de strychnine de titre voisin de 1 p.100, de solutions de sels alcalins théoriquement neutres, mais présentant un degré d'alcalinité marquée vis-à-vis du tournesol ou de la phtaléine, on obtient un précipité. Ce précipité est constitué par la base alcaloïdique. Il se présente en longs prismes étroits et enchevêtrés.

La concentration minima nécessaire est de 1,2p.100. On peut sensibiliser la réaction en opérant suivant la technique indiquée par M. le professeur Deniges.

Evaporer à faible température une goutte de solution de sel de strychnine à 1 p.100. Ajouter alors après refroidissement une gouttelette d'hydroxyde de sodium de concentration voisine de celle de la solution normale et diviser le résidu avec la pointe effilée d'un agitateur.

On voit se former au bout d'un temps plus ou moins long des cristaux prismatiques. M. le professeur Deniges a pu ainsi déceler un dix-millième de mg. de strychnine.

2° *Réactifs picriques* (10).

C'est aussi une réaction très sensible de la strychnine. La solution à 1 p. 100 de sel est trop concentrée, le précipité trop abondant gêne la cristallisation.

Nous avons opéré avec une solution à 0,1 p. 100 (les auteurs étant eux-mêmes partis de cette concentration).

Par simple contact d'une goutte de solution alcaloïdique et d'une goutte de réactif prélevée avec un agitateur, on obtient, au bout d'un temps n'excédant pas deux minutes avec la solution à 0,1 p. 100, des cristaux jaunes formés de rameaux arqués plus ou moins ramifiés. Les plus beaux cristaux sont obtenus avec le réactif picro-éthylique.

*Sensibilité.* La réaction est encore sensible et rapide (de huit à dix minutes) avec la solution à 0,001 p. 100. Au-dessous de cette concentration il est nécessaire d'évaporer une ou plusieurs gouttes de solution alcaloïdique et de faire agir le réactif sur le résidu (fig. 18).

3° *Iodomercurate de potassium.*

L'iodomercurate de potassium ne conduit qu'à l'obtention d'un précipité amorphe. Il faut noter que ce précipité a la propriété d'être très peu soluble à chaud.

4° *Chlorure mercurique.*

En opérant par simple contact suivant la technique habituelle, on voit se former rapidement des cristaux *colonneux* en forme d'oursins, différant par leur aspect beaucoup plus flou, plus velouté, de ceux que donnent dans les mêmes conditions la morphine et l'héroïne.

*Sensibilité.* — Cette réaction est encore sensible avec la solution à 0,1 p. 100. C'est la concentration limite pratique (fig. 20).

5° *Perchlorate de sodium* (11).

Ce réactif, proposé par M. le professeur Deniges pour la caractérisation de certains alcaloïdes, fournit avec la strychnine en particulier, un précipité cristallin.

*Technique.* — Déposer sur une lame une goutte de solution alcaloïdique. Une goutte de perchlorate prélevée avec un agitateur est déposée au centre de la préparation. Frotter quatre ou cinq fois le centre de la préparation d'un mouvement circulaire. On obtient des cristaux formés de longues aiguilles prismatiques plus ou moins groupées selon la concentration.

*Sensibilité.* — La réaction est encore très positive avec la solution à 0,1 p. 100. Il faut dans ce cas frotter la préparation d'un mouvement circulaire, avec la pointe de l'agitateur, en tenant la lame au-dessus d'un fond noir, jusqu'à apparition de stries blanchâtres dessinées par la pointe de l'agitateur.

Cependant aux faibles dilutions ce précipité se rapproche de celui qu'on obtient dans les mêmes conditions avec l'aconitine. Aussi, bien que l'on obtienne des cristaux avec des solutions de titre inférieur à 0,1 p. 100, la réaction n'est plus caractéristique au-dessous de cette concentration (fig. 19).

6° *Sulfocyanate de potassium.*

Opérant suivant la même technique que pour le perchlorate on obtient dans les mêmes conditions des cristaux identiques. La sensibilité de la réaction est pratiquement la même.

7° *Iodure, bromure de potassium* (20) (21).

Cette réaction de précipitation indiquée pour les solutions saturées de strychnine, n'a lieu qu'avec les solutions de titre voisin de 1 p. 100 et même au-dessous, c'est-à-dire à une concentration beaucoup plus faible que celle de la saturation. Nous avons même pu obtenir des cristaux avec des concentrations égales à 0,1 p. 100.

Les cristaux obtenus soit directement, soit après quelques frictions légères, se présentent en aiguilles assez larges, divergentes autour d'un centre, plus longues, plus flexueuses avec le bromure de potassium.

8° *Dichromate de potassium* (19).

Le dichromate fournit instantanément avec les solutions de sulfate de strychnine un précipité cristallin très abondant, assez difficile à décrire. Ce sont des cristaux ramifiés, sortes de petits rameaux compacts, de couleur jaune ambré.

Le précipité formé de dichromate de strychnine correspondrait à la formule brute $(C^{21}H^{22}N^2O^2)\ Cr^2O^7H^2$.

Il y a intérêt, pour obtenir un précipité assez net, à opérer par diffusion, c'est-à-dire en mettant une gouttelette de réactif en contact avec la goutte de solution alcaloïdique.

9° *Chromate de potassium.*

Alors que le dichromate fournit d'emblée avec la solution à 1 p. 100 un précipité très abondant, il est nécessaire, avec le chromate, d'opérer quelques frictions circulaires jusqu'à apparition de stries. Le précipité cristallin se développe alors rapidement et se montre très analogue aux cristaux obtenus avec les autres réactifs; coloré en jaune, il se présente sous forme d'aiguilles prismatiques assez larges plus ou moins groupées.

10° *Ferricyanure de potassium.*

Alors que le ferrocyanure de potassium ne nous a pas donné de précipité, avec le ferricyanure, par contre, nous avons obtenu, jusqu'à une concentration voisine de 0,1 p. 100, des cristaux jaunâtres analogues à ceux du chromate, avec cependant une tendance très nette à donner des cristaux plus fournis, plus groupés (fig. 21).

11° *Chlorure d'or. Chlorure de platine.*

Le chlorure d'or ne donne pas de précipité; par contre, une gouttelette de chlorure de platine déposée avec un agitateur au centre d'une goutte de solution de sulfate de strychnine produit instantanément un précipité cristallin, sensiblement analogue aux précédents, mais en général formé de cristaux un peu plus trapus. La réaction est possible jusqu'à une concentration de 0,1 p. 100.

12° *Chlorure de zinc.*

A une concentration voisine de 1 p. 100 et suivant la technique habituelle (légères frictions circulaires au centre de la préparation), le chlorure de zinc fournit de même un précipité cristallin, aux groupements analogues à ceux précédemment décrits (fig. 22).

13° *Chlorure de sodium. Chlorure de potassium.*

A la même concentration de 1 p. 100 les chlorures de sodium et de potassium saturés fournissent un précipité analogue. Ce précipité nous a paru formé par un chlorhydrate de strychnine, qui s'insolubiliserait à cause de la forte proportion de chlorure de sodium ou de chlorure de potassium contenu dans la solution.

14° *Nitroprussiate de sodium* (19).

Même technique : frictions circulaires jusqu'à apparition d'un liseré blanc sous le trajet de l'agitateur.

On aperçoit des cristaux formés d'aiguilles flexueuses très fines groupées autour d'un centre. La sensibilité est marqué par la solution à 0,1 p. 100.

*En résumé*, la strychnine possède une activité microchimique très grande et l'opérateur dispose pour la caractériser d'un très grand nombre de réactifs.

Notons pour terminer que les cristaux obtenus sont très analogues, alors que la brucine, ainsi que nous allons le voir, donne avec tous ces réactifs des cristaux beaucoup plus polymorphes.

Ces quatorze réactions indiquées seront autant de réactions de différenciation de ces deux alcaloïdes.

## BRUCINE

De même que la strychnine, la brucine fournit de nombreuses réactions microchimiques ; tous les réactifs que nous avons essayés sur la strychnine nous ont conduit à un résultat positif.

Nous sommes parti d'une solution de sulfate de brucine à 1 p. 100. Sauf indication spéciale la technique employée est identique à celle de chacune des réactions correspondantes de la strychnine.

### 1° *Sels alcalins* (18).

Dans les mêmes conditions opératoires que celles indiquées pour la strychnine, M. le professeur Deniges a montré que la brucine fournit aussi un précipité cristallisé. Ce précipité se présente en faisceaux formés de fines aiguilles souvent incurvées.

La réaction modifiée que nous avons essayée, s'est montrée moins sensible que pour la strychnine.

### 2° *Acide picrique et réactifs dérivés* (10).

Réaction beaucoup moins sensible qu'avec la strychnine. Au-dessous de 0,1 p. 100 elle est très longue. Dans nos essais, nous n'avons pu réussir à obtenir des cristaux à une concentration inférieure. Les auteurs ont cependant réussi à la caractériser à partir d'une solution à 0,05 p. 100 dans un délai de quinze heures. Ces cristaux se présentent sous forme de tables rhombiques plus ou moins irrégulières (fig. 23).

3° *Iodomercurate de potassium.*

Ce réactif donne, comme pour la strychnine, un précipité amorphe.

4° *Chlorure mercurique.*

Le précipité ressemble beaucoup à celui que donne la strychnine, mais les oursins, au lieu d'avoir l'aspect cotonneux, sont formés d'aiguilles ondulées comme le corps médian d'un spirochète.

Sensibilité analogue. Limite : solution à 0,1 p. 100 (fig. 25).

5° *Perchlorate de sodium* (11).

Opérant dans les mêmes conditions que pour la strychnine, on obtient des cristaux du système orthorhombique, sous forme de lamelles losangiques, le plus souvent d'aspect hexagonal.

*Sensibilité* : solution à 0,1 p. 100 (fig. 24).

6° *Sulfocyanate de potassium.*

A l'encontre de la strychnine, la brucine même aux concentrations voisines de 1 p. 100, ne fournit qu'un précipité microcristallin peu caractéristique.

7° *Iodure, bromure de potassium* (21) (22).

Alors que ces deux réactifs nous donnaient avec la strychnine un précipité identique, son dérivé diméthoxylé nous a donné des précipités différents.

*L'iodure de potassium* donne un précipité formé de cristaux d'apparence cubiques ou quadratiques.

*Le bromure de potassium* donne une réaction beaucoup plus lente ; le précipité formé est un peu analogue à celui donné par la strychnine ; il se présente sous forme de lamelles rhombiques allongées, mais ne présentant pas ce groupement autour d'un centre.

La sensibilité de ces deux réactions est beaucoup plus faible que pour la strychnine et nous n'avons jamais pu obtenir de précipité au-dessous d'une concentration de 0,5 p. 100 alors qu'elle atteignait 0,1 p. 100 pour la strychnine.

8° *Dichromate de potassium.*

Avec la solution à 1 p. 100, apparition instantanée d'un précipité cristallin ; il se présente sous forme d'aiguilles jaunes, trapues, plus ou moins ramifiées et très abondantes.

La sensibilité atteint 0,1 p. 100.

9° *Chromate de potassium* (22).

A l'encontre de la strychnine qui, à la concentration de 1 p. 100 ne donne pas de précipité immédiat, on obtient avec la brucine sans friction préalable, un précipité un peu analogue à celui donné par le dichromate, mais ayant tendance à donner des groupements plus grands.

A la concentration de 0,5 p. 100, il est nécessaire d'opérer quelques frictions circulaires avant de noter l'apparition d'un précipité cristallin.

La sensibilité de cette réaction atteint 0,1 p. 100.

10° *Ferricyanure de potassium* (22).

Même remarque que pour la strychnine au sujet du ferrocyanure, qui ne nous a pas donné ici non plus de précipité cristallin. Par contre, le ferricyanure de potassium mérite une mention spéciale.

A partir de la solution à 1 p. 100, nous avons employé deux techniques différentes conduisant à des résultats différents.

1° Déposer sur la lame une goutte de solution alcaloïdique et, avec la pointe de l'agitateur, une *trace* de réactif. Il se forme un léger précipité blanc ne disparaissant pas lorsqu'on frotte la préparation (frictions amenant la cristallisation). On obtient des cristaux d'allure losangiques groupés en rosaces (fig. 26).

2° Déposer sur une goutte de solution alcaloïdique, un assez fort excès de réactif ; le précipité blanc laiteux disparaît. Frotter alors la préparation d'un mouvement circulaire jusqu'à apparition de stries blanchâtres ; on aperçoit des cristaux triangulaires grossissant rapidement. Ces cristaux se trouvent au centre de la préparation sur le trajet qu'a suivi l'agitateur. Sur la périphérie, au contraire, si l'on examine la préparation au bout de trois à quatre minutes, et si la température n'est pas trop basse, on voit parfois également de fines aiguilles brunes, groupées en forme de balais.

11° *Chlorure d'or, chlorure de platine.*

De même que pour la strychnine, le chlorure d'or donne avec la brucine un précipité amorphe ; le chlorure de platine, par contre, fournit un précipité cristallisé.

Avec la solution à 1p. 100 on obtient un précipité formé de petites aiguilles fines et courtes entremêlées.

La sensibilité de la réaction est du même ordre que pour la strychnine (solution à 0,1 p. 100), mais les cristaux étant beaucoup plus petits, elle est moins caractéristique.

12° *Chlorure de zinc.*

Opérant dans les mêmes conditions que pour la strychnine, on obtient avec la solution à 1p. 100 de brucine, un précipité cristallin formé de tablettes hexagonales plus ou moins larges. Cette réaction est très caractéristique aux fortes concentrations, mais elle est peu sensible (fig. 27).

13° *Chlorure de potassium.*

A des concentrations voisines de 1 p. 100 seulement, le chlorure de potassium donne avec la brucine un précipité cristallisé. Opérant par frictions circulaires, le précipité apparaît moins rapidement que pour la strychnine. On obtient des tablettes hexagonales analogues à celles obtenues avec le chlorure de zinc.

14° *Nitroprussiate de sodium* (22).

Même technique que pour la strychnine. On obtient dans ces conditions des lamelles rhombiques d'aspect plus ou moins losangiques groupées autour d'un centre.

*En résumé*, la strychnine et la brucine possèdent des réactions chimiques de caractérisation assez nombreuses, mais on voit qu'il est de même facile de différencier microchimiquement ces deux alcaloïdes. Le nombre de réactifs susceptibles de fournir avec eux un précipité cristallin est élevé. Les cristaux obtenus sont en général suffisamment différents pour ne permettre aucune équivoque.

## ACONITINE

Les réactions de caractérisation de l'aconitine sont peu nombreuses; dans son essai, le Codex recherche surtout les autres alcaloïdes, qu'elle peut contenir. Au point de vue toxicologique, vu sa grande toxicité, sa recherche est très aléatoire et la réaction physiologique seule peut permettre son identification. Par contre, elle fournit quelques réactions microchimiques intéressantes assez sensibles pour permettre de caractériser quelques centièmes de mg. de cet alcaloïde.

Nous sommes parti de l'aconitine base en solution dans l'acide azotique au centième (solution à 1 p. 100).

1°

Avec le réactif de Dragendorff et l'acide picrique, elle donne des précipités amorphes.

Avec l'iodomercurate de potassium, elle donne un précipité amorphe soluble à chaud, reprécipitant à froid sous forme de précipité microcristallin.

2° *Sulfocyanate de potassium.*

Déposer sur la lame une goutte de solution alcaloïdique à 1 p. 100. Ajouter une goutte de réactif au centre de la préparation. Opérer avec l'agitateur quelques frictions circulaires. Examiner au bout de deux à trois minutes. On obtient des cristaux incolores d'aspect losangique, qui atteignent leur plus grand développement au bout de quatre à cinq minutes.

La sensibilité de cette réaction est faible et ne dépasse pas 0,5 p. 100, soit environ un dixième de mg.

3° *Permanganate de potassium* (23).

Une goutte de solution de permanganate de potassium déposée avec un agitateur au centre d'une solution d'aconitine à 1 p. 100 produit instantanément un précipité. Examiner aussitôt sous le microscope ; on voit se former des cristaux. Au centre de la préparation, ces cristaux sont trop compacts pour être facilement résolus ; ils apparaissent sous forme d'amas brun foncé, desquels s'échappent des aiguilles prismatiques plus ou moins larges. Si l'on examine la périphérie, ces cristaux sont formés de lamelles prismatiques groupées autour d'un centre.

Avec la solution à 0,1 p. 100, les cristaux obtenus sont isolés. Cette concentration marque la limite de sensibilité de cette réaction (fig. 32).

4° *Perchlorate de sodium* (23).

Une goutte de solution alcaloïdique est déposée sur la lame. Une goutte de réactif est ajoutée au centre de la préparation. A l'aide d'un agitateur, opérer au centre de la goutte de légères frictions circulaires.

Suivant les dilutions, on obtient les groupes cristallins suivants :

*Solution à* 1 p. 100. — Les cristaux sont groupés en lamelles rayonnant autour d'un centre ; l'épaisseur de la mâcle empêche de bien discerner les détails de l'assemblage cristallin.

*Solution à* 0,2 p. 100. — Les cristaux sont encore groupés par quatre ou cinq ; ils sont beaucoup plus petits et de nombreux cristaux isolés apparaissent déjà dans la préparation.

*Solution à* 0,1 p. 100.— Les cristaux sont isolés ; la réaction est encore très rapide et au bout de deux à trois minutes environ, tout le champ est envahi par des petits cristaux quadratiques encore très visibles.

*Solution de titre inférieur à* 0,1 p. 100 — La réaction est plus longue ; néanmoins, au bout de cinq minutes environ, on peut

voir apparaître des cristaux isolés. Nous avons pu ainsi obtenir des cristaux très nets avec une dilution de 1 pour 5.000.

Nous avons voulu essayer de caractériser ces cristaux optiquement; examinés au microscope polarisant, en lumière parallèle, nous avons remarqué que l'allongement se produisait tantôt suivant Ng tantôt suivant Np et, le cristal étant examiné entre lame et lamelle, il suffisait de presser légèrement sur celle-ci pour que, le cristal oscillant sur lui-même, l'allongement paraisse tantôt se faire suivant Ng tantôt suivant Np. Nous avons déduit qu'il se faisait suivant Nm. Examinés en lumière convergente, nous avons pensé avoir affaire à des cristaux biaxe négatifs, très probablement du système orthorhombique.

Aux faibles dilutions, les cristaux de perchlorate d'aconitine se rapprochent morphologiquement des cristaux de perchlorate de strychnine. L'examen en lumière polarisée parallèle ne suffit pas pour les différencier. La grosseur de ces cristaux est trop faible pour permettre un examen en lumière convergente (fig. 28-29-30-31).

*En résumé*, l'aconitine peut être caractérisée microchimiquement jusqu'à des concentrations voisines de 1 p. 1000, c'est-à-dire en opérant sur une gouttelette de la grosseur d'un dixième de la goutte normale, sur un deux-centièmes de mg. de produit.

## QUININE

La quinine présente quelques réactions colorées qui peuvent permettre sa caractérisation (érythroquinine, thaleioquinine, etc.). Elle donne quelques réactions microchimiques intéressantes.

Nous sommes parti dans nos essais d'une solution de sulfate de quinine à 1 p. 100 acidifiée par quelques gouttes d'acide chlorhydrique à 1 p. 100.

1°

Avec les réactifs de Dragendorff, l'iodomercurate de potassium, l'acide picrique, elle donne des précipités amorphes.

2° *Chromate de potassium.*

A une goutte de solution à 1 p. 100 de quinine, si l'on ajoute une goutte de chromate de potassium, il se forme instantanément un précipité cristallin formé de longues aiguilles fines plus ou moins enchevêtrées, parfois rayonnant autour d'un centre et qui envahissent très rapidement toute la préparation.

*Avec la solution à 0,1 p. 100* la réaction est encore très sensible et presque instantanée. La densité du précipité cristallin est moins forte et les groupements sont beaucoup moins denses.

*Avec les solutions à 1 p. 2.000* et *1 p. 3.000* on obtient encore de longues aiguilles en un temps variable de une à deux minutes. Cette réaction est donc très sensible et très caractéristique aux faibles dilutions, car la quinine est le seul alcaloïde avec lequel le chromate de potassium fournit un précipité cristallin à ces concentrations.

On peut arriver ainsi à déceler un vingt millième de mg. de cet alcaloïde (fig. 33).

3° *Ferricyanure de potassium.*

Le ferricyanure de potassium préconisé par Behrens dont nous n'avons pu nous procurer les travaux, ne nous a pas donné de précipité cristallisé.

4°

Nous avons étudié au point de vue microchimique, une réaction indiquée par Mme Papavassiliou (24). Cette réaction consiste à ajouter à une solution de quinine, 4 à 5 $cm^3$ d'eau oxygénée à douze volumes et quelques gouttes de chlorure de palladium à 1 p. 100, ou, à 1 $cm^3$ de solution de quinine quelques gouttes d'eau de chlore et quelques gouttes de chlorure de palladium à 1 p. 100 On obtient un précipité soluble à chaud, cristallisant par refroidissement, et donnant des cristaux rectangulaires très petits. Nous avons effectué cette réaction dans un tube à essai et nous avons bien obtenu les cristaux décrits, mais nous n'avons pu réussir cette réaction directement sur la lame.

5°

M. Denigès (25) a indiqué une microréaction très simple et très caractéristique de cet alcaloïde, basée sur la facilité avec laquelle le sulfate basique de quinine solubilisé par un acide fort (acide sulfurique) est reprécipité à l'état cristallisé par une quantité suffisante d'un sel alcalin d'un acide faible (acétate de sodium).

Un milligramme de poudre est déposé sur une lame; on ajoute une goutte d'acide sulfurique 0,5 N (24,5 g. p. 100).

On ajoute une goutte de volume égal de la solution suivante : 10 p. 100 d'acétate de sodium cristallisé ou 5 p. 100 de sel anhydre.

Agiter en promenant un agitateur dans la préparation. On obtient de longues aiguilles cristallines clinorhombiques réunies en faisceaux, aigrettes ou rosaces.

Si on laisse les deux gouttes en contact sans agiter on obtient des cristaux plus gros visibles à l'œil nu.

*En résumé*, la quinine fournit deux réactions microchimiques susceptibles de la caractériser même aux très faibles concentrations.

## NICOTINE

La facilité avec laquelle on peut se procurer cet alcaloïde employé comme anti-parasiticide, a donné lieu à quelques intoxications accidentelles ou criminelles. La principale réaction employée en toxicologie pour sa recherche est précisément une réaction microchimique, la réaction de Roussin.

Nous sommes parti d'une solution d'alcaloïde base à 1 p. 100

### 1° *Iodomercurate de potassium.*

C'est le réactif de Mayer qui nous a donné le meilleur résultat.

Une goutte de solution de nicotine à 1 p. 100 déposée sur la lame, est additionnée d'une goutte de réactif. Il faut éviter d'opérer avec un excès d'iodomercurate, car le précipité amorphe formé se redissoudrait. Chauffer alors la préparation jusqu'à dissolution pas tout à fait complète du précipité. Déposer une goutte d'eau distillée froide. On obtient instantanément un précipité cristallin. Ce précipité se présente sous forme de cristaux d'apparence hexagonale grossissant assez rapidement. Avec la solution à 0,1 p. 100 le mode opératoire est analogue, mais il faut tenir compte des quantités respectives d'alcaloïde et de réactif. Une trace d'iodomercurate prélevée avec un agitateur sera amplement suffisante ; on obtient les mêmes cristaux qu'avec la solution à 1 p. 100. Cette solution à 0,1 p. 100 représente la sensibilité limite de cette réaction (fig. 34).

2° *Réactif de Dragendorff.*

La nicotine est un des rares alcaloïdes donnant avec ce réactif un précipité cristallisé. Nous n'avons pu obtenir ce précipité qu'avec des solutions de titre supérieur à 0,5 p. 100.

*Technique* : une goutte de solution alcaloïdique est additionnée d'une goutte de réactif. Mélanger les deux solutions avec la pointe de l'agitateur, en évitant de frotter la préparation. On voit se former, dans la masse du précipité amorphe, de longues aiguilles flexueuses brun foncé qui envahissent rapidement tout le champ, disposées au hasard sans groupement caractéristique.

3° *Acide picrique et réactifs dérivés* (10).

L'acide picrique et plus particulièrement le réactif picroéthylique précipite la nicotine, en donnant des cristaux rectangulaires. Les auteurs ont vérifié la sensibilité des deux réactifs et ont indiqué comme limite de sensibilité un millième de mg. de nicotine pour le picroéthylique. Ils ont obtenu des cristaux au bout de six minutes avec le réactif picroéthylique, à partir d'une solution à 0,002 g. p. 100. Cette dilution ne nous a pas donné de résultat positif. Nos essais ont été négatifs au-dessous d'une concentration égale à un vingt millième et au bout d'un temps égal à quinze minutes environ.

Nous avons noté, en outre, la nécessité pour les grosses concentrations en nicotine (en particulier pour les solutions à 1 p. 100) d'opérer avec un excès de réactif, surtout pour l'acide picrique en solution saturée.

4° *Chlorure mercurique* (26).

Ce réactif fournit un précipité cristallisé avec les solutions de nicotine de titre supérieur à 0,5 p. 100. En déposant une goutte de réactif au contact de la solution alcaloïdique, on voit, au fur et à mesure que diffuse le réactif, se former un précipité cristallin.

Ce précipité se présente sous forme de tables rhomboïdales irrégulières, divergeant autour d'un point commun.

*Avec la solution à* 0,1 p. 100, on obtient encore des cristaux petits et irréguliers, mais trop peu caractéristiques pour permettre l'identification (fig. 35).

5° *Chlorure de platine* (26).

Lorsqu'on additionne une goutte de solution de nicotine d'une trace de réactif, il se forme suivant les cas un précipité amorphe, ou d'emblée un précipité cristallin. Mais, dans tous les cas, si l'on opère avec l'agitateur quelques frictions circulaires, on voit se former dans la préparation de grosses tables cristallines plus ou moins ramifiées de couleur jaune foncé.

La sensibilité de cette réaction est donnée par la solution à 2 g. p. 1000 (fig. 36).

6° *Réaction de Roussin* (27).

M. le professeur Labat a transposé cette réaction sur le plan microchimique.

Sur une lame porte-objet, déposer une goutte de solution iodo-iodurée (iode 1 g., iodure de potassium 2 g., eau distillée 100 cm³) et au-dessus, une solution *éthérée* de nicotine ou une solution aqueuse de sel à 1 ou 2 g. p. 1.000.

On obtient un trouble ardoisé amorphe. Bien triturer le mélange avec la pointe effilée d'un agitateur jusqu'à ce que la coloration du trouble vire au jaune. On observe alors des cristaux de periodure de nicotine (cristaux de Roussin) se présentant sous forme d'aiguilles brunes rappelant les cristaux d'hémine.

*En résumé*, en plus de la réaction classique de recherche de la nicotine, cet alcaloïde fournit, avec l'iodo-mercurate de potassium, le réactif de Dragendorff, l'acide picrique, le chlorure mercurique, des précipités cristallins pouvant permettre son identification.

## HYDRASTININE

Les solutions de sels d'hydrastinine sont inactives sur la lumière polarisée et sont plus ou moins fluorescentes. Cet alcaloïde fournit quelques réactions microchimiques qui peuvent permettre son identification.

1° *Acide picrique et réactifs dérivés* (10).

L'hydrastinine ne précipite que difficilement avec les réactifs picriques. Le réactif picroéthylique est le plus sensible, mais le temps de précipitation est si long qu'il peut faire conclure le plus souvent à une réaction négative. Les cristaux obtenus affectent la forme de rameaux plus ou moins grands, ceci jusqu'à une dilution pouvant aller jusqu'à 0,08 p. 100.

2° *Iodobismuthate de potassium.*

L'hydrastinine fournit avec ce réactif un précipité cristallisé.

Si l'on opère avec la solution à 1 p. 100, il suffit d'ajouter une goutte de réactif à une goutte de solution alcaloïdique, de mélanger le réactif d'un mouvement circulaire, sans agiter, pour voir apparaître instantanément un précipité cristallin formé de petites étoiles compactes à cinq ou six branches. Au bout d'un certain temps, variable suivant les quantités respectives de réactifs et de produits alcaloïdiques, mais n'excédant pas cinq minutes, on voit apparaître des cristaux en rosaces formés d'aiguilles flexueuses brun rouge, se formant aux dépens du précipité cristallin primitif. Par addition d'une goutte d'eau distillée et légères frictions circulaires avec l'agi-

tateur, on voit se former de longues aiguilles prismatiques larges, groupées autour d'un centre.

Cette réaction est peu sensible et n'est positive qu'avec les solutions de concentration supérieure à 0,5 p. 100.

### 3° *Iodomercurate de potassium.*

Le mode opératoire habituel (redissolution à chaud du précipité amorphe) ne nous ayant pas donné de bon résultat, nous avons employé le mode opératoire suivant :

Déposer au centre de la goutte de solution alcaloïdique, une *trace* de réactif. Il faut éviter un excès d'iodomercurate, qui dissoudrait le précipité formé (ceci surtout pour le réactif de Mayer additionné de chloral).

Avec l'agitateur, répartir uniformément le réactif dans la préparation, en évitant de frotter, suivant la technique habituelle. Au bout de deux minutes environ, on voit apparaître un précipité cristallin formé de très longues aiguilles fines rayonnant autour d'un centre. Au faible grossissement elles dépassent souvent le champ du microscope. La réaction est assez infidèle quant au temps d'apparition du précipité; si la température est trop froide, il faut chauffer légèrement la lame. Le meilleur moyen d'obtenir un chauffage régulier est de placer la préparation sur le dispositif d'éclairage du microscope.

Le réactif de Mayer nous a donné les meilleurs résultats; le réactif de Mayer additionné de chloral s'est montré le moins sensible des trois.

*Sensibilité* : la réaction est encore positive avec la solution à 0,5 p. 100; mais, à cette concentration, il n'y a pas formation de précipité amorphe avant l'apparition du précipité cristallin.

Avec la solution à 0,1 p. 100 la réaction est encore possible, mais très longue; de plus, dans de nombreux cas, elle se montre négative et il nous a paru que l'excès presque constant de réactif à cette concentration était la cause de cet échec.

4° *Chlorure mercurique.*

Une goutte de ce réactif déposée au centre d'une goutte de solution d'hydrastinine à 1 p. 100 provoque instantanément la formation d'un précipité cristallin formé de longues aiguilles flexueuses groupées en gerbes très fournies opposées souvent par le sommet, en forme de croix.

La sensibilité de cette réaction est donnée par la solution à 0,5 p. 100 (fig. 37).

5° *Dichromate de potassium.*

Notons, enfin, une réaction de précipitation de l'hydrastinine avec le dichromate de potassium. Cette réaction indiquée par Lebeau et Courtois (28) n'est positive qu'avec des concentrations voisines de 10 p. 100 et, de ce fait, ne présente pas grand intérêt.

*En résumé*, l'hydrastinine est un des rares alcaloïdes précipitant sous forme cristallisée par l'iodo-bismuthate de potassium (réaction d'un intérêt certain au point de vue recherche systématique). Elle peut être ensuite caractérisée par deux réactions de sensibilité moyenne avec l'iodomercurate et le chlorure mercurique.

## PILOCARPINE

Les réactions microchimiques de la pilocarpine sont rares. Elle donne des précipités amorphes avec la plupart des réactifs que nous avons essayés. La seule réaction de précipitation est celle obtenue avec le chlorure de platine.

*Chlorure de platine* (29).

*Avec la solution à* 1 p. 100. Par contact d'une goutte de solution alcaloïdique, et d'une goutte de réactif, on voit apparaître instantanément des cristaux peu réfringents au début, mais devenant beaucoup plus réfringents par la suite, affectant des formes assez irrégulières. Ils se présentent sous l'aspect de grandes tables irisées, jaunâtres, aux contours assez mal définis.

*Avec la solution à* 0,2 p. 100 qui marque la limite de sensibilité de la réaction, on obtient, par le même mode opératoire, des cristaux de formes tabulaires, aplatis et atteignant leur complet développement au bout de quatre à cinq minutes. Ce précipité est soluble à chaud (fig. 38).

*En résumé*, la carence de cet alcaloïde vis-à-vis de tous nos réactifs rend difficile sa caractérisation microchimique. Toutefois, la sensibilité assez grande et la spécificité de la réaction au chlorure de platine doivent permettre assez facilement son identification pour des concentrations supérieures à 0,1 p. 100.

## SPARTÉINE

La principale réaction de caractérisation de la spartéine est fournie par le sulfure d'ammonium sulfuré qui produit avec cet alcaloïde une coloration rouge. Au point de vue microchimique cet alcaloïde fournit avec l'acide picrique, et le chlorure d'or, un précipité cristallin qui peut permettre son identification.

1° *Acide picrique et réactifs dérivés* (10).

D'après les auteurs le réactif picroéthylique est le plus sensible et permet d'identifier jusqu'à cinq centièmes de mg. d'alcaloïde en obtenant des cristaux caractéristiques. En réalité, la réaction est longue. Ce réactif s'évapore très facilement et donne souvent de mauvais résultats. Avec la solution à 1 p. 100 et 0,1 p. 100, le réactif picrique saturé donne de bons résultats, mais les cristaux obtenus sont plus petits.

La meilleure technique consiste à déposer une goutte de réactif picrique saturé au contact de la préparation alcaloïdique et de laisser diffuser. Avec la solution à 1 p. 100, les cristaux apparaissent au bout de deux à trois minutes; avec la solution à 0,1 p. 100 il faut attendre dix minutes environ.

Si l'on opère avec le réactif picrique glycériné, il faut en prélever une trace avec la pointe de l'agitateur et la déposer sur la goutte de solution alcaloïdique. Une trop grande quantité de réactif provoquerait l'étalement de la préparation et par suite l'évaporation rapide.

Les cristaux obtenus se présentent sous forme d'aiguilles prismatiques trapues, groupées par deux ou trois. Elles sont de couleur jaune foncé.

2° *Chlorure d'or*

Une goutte de ce réactif déposée au centre d'une goutte de solution de sulfate de spartéine à 1 p. 100 provoque instantanément l'apparition d'un précipité amorphe qui se transforme au bout d'une minute ou deux en un précipité cristallin de couleur jaune foncé. Ce précipité présente l'aspect d'épines trapues plus ou moins groupées en forme d'étoiles à quatre ou cinq branches ou s'imbriquent les unes dans les autres en mâcles peu définies.

*Sensibilité* : la solution à 0,1 p. 100 fournit encore un précipité cristallin, mais les cristaux obtenus sont très petits et ont perdu leur forme caractéristique.

Ces deux réactions peuvent permettre d'identifier le sulfate de spartéine par voie microchimique. Leur sensibilité est relativement élevée. L'acide picrique est à notre avis le moyen de caractérisation le plus sûr.

## YOHIMBINE

La caractérisation microchimique de cet alcaloïde est difficile. Tous nos réactifs nous ont donné des précipités amorphes.

C'est ainsi que le réactif de Dragendorff donne un précipité amorphe soluble dans l'acétone mais reprécipitant sous forme amorphe. La seule caractérisation possible est celle indiquée par M. le professeur Deniges basée sur la forme des cristaux de son chlorhydrate, et de la base elle-même (30).

1° *Yohimbine libre.*

a) *Par son chlorhydrate* : une fraction de mg. de produit déposée sur une lame est additionnée d'une goutte d'acide chlorhydrique. Evaporer. On obtient des cristaux en marches d'escalier, un peu analogues à ceux du cholestérol hydraté.

b) *Par la base elle-même.* Délayer dans une goutte d'eau une parcelle de produit. Ajouter une goutte d'ammoniaque; on obtient un précipité. Ajouter une autre goutte d'ammoniaque qui le dissout. Faire évaporer en promenant la lame d'un mouvement circulaire, dans l'air chaud d'une flamme. On obtient des cristaux prismatiques, ayant l'aspect d'aiguilles larges groupées autour d'un centre, rappelant un peu, dans certains cas, les cristaux de phosphate-ammoniaco-magnésien.

Au résidu ajouter une goutte de nitrate d'argent. Il se forme des groupements cristallins en forme d'oursins.

2° *Chlorhydrate d'yohimbine.*

C'est le seul sel employé en pharmacie.

On opère suivant un procédé inverse de celui qu'on emploie pour la base. Dissoudre dans une goutte d'eau, ajouter une goutte d'ammoniaque. Evaporer en chauffant la lame d'un mouvement circulaire. On obtient des cristaux d'yohimbine libre précédemment décrits.

Dissoudre le précipité formé dans une goutte d'acide chlorhydrique dilué au dixième. Par échauffement central de la préparation on obtient les cristaux de son chlorhydrate.

On peut se borner à faire la réaction au nitrate d'argent ammoniacal sodique préparé extemporanément. Projeter sur cette goutte quelques parcelles d'yohimbine libre ou salifiée. On obtient les cristaux en oursins analogues à ceux qu'on obtient dans la première réaction.

## CAFÉINE

La caféine, la théobromine et la théophylline fournissent des réactions colorées, réactions de la murexide en particulier, susceptibles de les caractériser. Les réactions différentielles sont basées sur des précipitations différentes avec certains réactifs ou sur des différences de solubilité dans certains solvants organiques. Au point de vue microchimique, elles fournissent certaines réactions permettant une identification assez rapide et une différenciation très nette.

### 1° *Iodomercurate de potassium.*

L'iodomercurate de potassium ne donne pas de précipité.

### 2° *Réactif de Dragendorff.*

Le réactif de Dragendorff fournit un précipité cristallin.

Déposer sur la lame une goutte de solution de caféine à 1 p. 100. Déposer au centre de la préparation une goutte de réactif prélevée avec un agitateur. On voit apparaître peu à peu un précipité qui, examiné au début, paraît amorphe, mais dans lequel on peut bientôt distinguer de fines aiguilles très petites groupées en oursins. Sur les bords de la préparation, au bout d'un temps très court, apparaissent de nombreuses petites aiguilles isolées.

La réaction réussit beaucoup mieux avec la solution à 0,1 p. 100. Les aiguilles obtenues sont beaucoup plus grosses, assemblées en gerbes, d'aspect beaucoup plus défini que les groupements qu'on obtient avec la solution à 1 p. 100.

Avec la solution à 0,2 p. 100 on obtient un précipité amor-

phe abondant, mais ce précipité ne prend pas la forme cristalline même au bout d'un certain temps.

3° *Chlorure mercurique* (31).

Une goutte de solution de caféine à 1 p. 100 additionnée d'une goutte de réactif fournit instantanément un précipité cristallin formé de longues aiguilles très nombreuses et enchevêtrées qui envahissent presque immédiatement toute la préparation.

La sensibilité limite de cette réaction est donnée par la solution à 0,1 p. 100 (fig. 39).

4° *Chlorure de platine.*

Une goutte de solution alcaloïdique est additionnée d'une goutte de réactif prélevée avec un agitateur. Frotter la préparation d'un mouvement circulaire. Examiner dès l'apparition d'un liseré blanc visible sur fond noir. On peut voir des cristaux formés de petites aiguilles groupées autour d'un centre ou en éventail.

La réaction est peu sensible et ne se produit qu'avec des concentrations voisines de 1 p. 100.

5° *Chlorure d'or* (32).

Ajouter à une goutte de solution de caféine à 0,1 p. 100 légèrement chlorhydrique, une goutte de chlorure d'or à 10 p. 100. Il ne se forme pas de précipité instantané. Evaporer à douce chaleur (l'éclairage du microscope suffit). On obtient une cristallisation en fines aiguilles jaunes; si on ajoute alors une goutte de solution saturée de bromure de sodium, il se développe une coloration rouge avec formation d'un bromoaurate complexe cristallisé en aiguilles jaune orangé, groupées en étoiles. Cette réaction n'est pas donnée par la théobromine.

*Remarque.* — Après addition du bromure de sodium, on voit se former la plupart du temps de très grands cristaux rouge foncé, très allongés, qui dépassent souvent le champ du

microscope. Ces cristaux proviennent de l'action du bromure de sodium sur le chlorure d'or sans que l'alcaloïde participe à cette réaction.

Nous étudierons dans un chapitre à part l'action du brome sur les méthylxanthides, conduisant ainsi que l'a montré M. le professeur Deniges (33) à la formation d'un précipité cristallin.

## THÉOBROMINE

La très faible solubilité de la théobromine dans l'eau nous a conduit à opérer en milieu chlorhydrique assez concentré. Cette forte quantité d'acide a été peut-être une cause d'échec dans une des réactions signalées pour cet alcaloïde, réaction que nous n'avons pu arriver à obtenir.

1° *Réactif de Dragendorff* (34).

Une goutte de solution de théobromine à 1 p. 100 est additionnée d'une goutte de réactif prélevée avec la pointe effilée d'un agitateur. On obtient un précipité amorphe instantané à l'encontre de la caféine pour laquelle, à la même concentration, le précipité n'apparaît que peu à peu. Rapidement, ce précipité se transforme en petites aiguilles plus trapues, plus grosses que celles que donne la caféine.

Avec la solution à 0,1 p. 100 on obtient de petites aiguilles groupées en oursins ou en étoiles à cinq ou six branches.

Nous avons réussi à rendre cette réaction beaucoup plus caractéristique par addition de chloral; nous avons opéré de la façon suivante :

A une goutte de solution de théobromine à 1 p. 100 on ajoute une trace de solution de chloral à 60 p. 100 et une goutte de réactif de Dragendorff. La réaction précédente est alors modifiée; le précipité amorphe apparaît moins rapidement et, assez vite, on voit se former de longues aiguilles flexueuses, brun foncé, groupées en éventail ou opposées en gerbes. Ces cristaux grossissent très rapidement et sont beaucoup plus caractéristiques que ceux qu'on obtient dans la réaction précédente.

Nous avons essayé d'opérer de même avec la caféine. Mais dans ce cas, l'addition de chloral empêche au contraire l'apparition de tout précipité cristallin. On obtient un précipité amorphe qui peut même disparaître si la quantité de chloral est suffisamment grande.

Cette réaction à l'iodobismuthate de potassium permet donc de différencier très nettement la caféine et la théobromine; sa sensibilité est de l'ordre de 0,1 p. 100 (fig. 40).

2° *Réactif iodo-ioduré* (34).

Cette réaction indiquée comme l'une des plus sensibles par Wagenaar, nous a conduit à un résultat négatif par manque de caractéristique des cristaux. Par simple contact d'une goutte de solution alcaloïdique et d'une goutte de réactif, on obtient des cristaux brun noir constitués par de petites épines trapues souvent accolées les unes aux autres suivant leur longueur. Ce précipité peut être obtenu avec la solution à 0,1 p. 100, mais les aiguilles sont très petites. Même avec la solution à 1 p. 100 ce précipité n'est pas suffisamment caractéristique — (de nombreux alcaloïdes donnent avec la solution iodo-iodurée des précipités microcristallins) — pour permettre l'identification de la théobromine.

3° *Chlorure d'or* (34).

Alors que le chlorure de platine donnait avec la caféine un précipité cristallin, avec la théobromine, même avec la solution à 1 p. 100, nous n'avons obtenu aucun précipité.

Par contre, le chlorure d'or donne avec la solution à 1 p. 100 de théobromine de longues aiguilles enchevêtrées jaunes, envahissant presque instantanément toute la préparation. Cette réaction est peu sensible et n'est positive qu'avec les solutions de titre voisin de 1 p. 100.

4° *Chlorure mercurique* (34).

Cette réaction est indiquée comme assez sensible par Wagenaar. Mais dans tous nos essais, nous avons obtenu un

précipité amorphe qu'il nous a été impossible de faire cristalliser. Nous pensons qu'il faut attribuer cet échec à la trop grande acidité du milieu due à la forte proportion d'acide chlorhydrique nécessaire pour dissoudre la théobromine.

Signalons, pour terminer, que ce composé, ainsi d'ailleurs que la caféine, ne précipite pas par le réactif à l'iodomercurate, ce qui le différencie des alcaloïdes proprement dits.

*En résumé*, la meilleure réaction de caractérisation de la théobromine, autre que la réaction de M. Deniges, que nous allons étudier, est fournie par l'iodobismuthate de potassium, surtout si l'on prend soin d'opérer en présence de chloral.

## RÉACTIONS DIFFÉRENTIELLES DES MÉTHYLXANTHIDES PAR LE BROME

M. le professeur Deniges (33) a montré que le brome est un réactif différentiel des trois xanthides stabilisées par les acides et en particulier par l'acide chlorhydrique. Il doit être employé à une concentration supérieure à celle de l'eau bromée même saturée. Aussi, pour éviter l'emploi du brome, on se sert de la solution d'hypobromite des laboratoires (mélange d'hypobromite de sodium et de bromure de sodium) qui, en milieu chlorhydrique de l'expérience, donne du brome.

*Remarque sur la concentration de l'acide chlorhydrique.*

Si l'acide chlorhydrique est pur, il insolubilisera des cristaux cubiques de chlorure de sodium parasitant l'expérience.

*Technique.* — Quelques parcelles (1 mg. au plus) d'alcaloïde sont mouillées par une goutte d'acide chlorhydrique au tiers, de volume tel qu'elle ne devra pas s'étendre au delà d'un cercle de cinq à six millimètres. Déposer au centre une goutte d'hypobromite de volume inférieur à celui de l'acide. Sans agiter, laisser diffuser.

Il se forme un précipité orangé. La caféine donne le précipité le plus coloré. La théophylline est elle-même plus colorée que la théobromine. Si l'on examine au faible grossissement :

*La théobromine* donne des aiguilles cristallines groupées en aigrettes.

La *caféine* donne d'abord des granulations mal définies, ensuite de petits prismes jaunes en forme de croix, puis de longues aiguilles, enfin de petites sphérules hérissées de pointes.

La *théophylline* donne d'abord des granulations mal définies qui se résolvent en petits cristaux rassemblés en gerbes serrées.

## ÉPHÉDRINE

La caractérisation microchimique de cet alcaloïde est assez difficile. L'éphédrine donne en effet des précipités amorphes avec la plupart des réactifs généraux et avec tous nos réactifs utilisés. C'est ainsi que l'iodobismuthate de potassium donne un précipité amorphe soluble dans l'acétone mais ne donnant pas, par évaporation, de précipité cristallin. La solution iodo-iodurée donne elle aussi un précipité amorphe pouvant, si la concentration en alcaloïde est assez forte, devenir micro-cristallin ; ce précipité n'est pas suffisamment caractéristique pour que la réaction puisse être retenue.

Les réactifs à base d'iodomercurate de potassium donnent des résultats différents.

Le réactif de Mayer ne donne pas de précipité. Il en est de même pour le réactif de Mayer additionné de chloral. Le réactif de Valser par contre donne un précipité amorphe.

### 1° *Acide picrique* (10).

Les auteurs indiquent que seul le réactif picroéthylique précipite l'éphédrine, et ceci pour des concentrations assez élevées, supérieures à 0,8 p. 100, au bout de quelques heures.

Cette réaction est possible si l'on opère la précipitation dans un tube à essai (un tube à hémolyse par exemple). En réalité, au point de vue technique microchimique pure, c'est-à-dire en opérant directement sur la lame, nous n'avons pas pu obtenir de résultat positif. Si le manipulateur n'a aucune idée de l'alcaloïde contenu dans la solution qu'il étudie, il conclura très facilement à une réaction négative vu le temps

nécessaire à la formation du précipité cristallin. D'autre part, en admettant que l'on connaisse l'alcaloïde et que l'on veuille simplement réussir cette réaction, il est impossible de la faire directement sur la lame car le réactif picroéthylique s'évapore très facilement et même si l'on a soin de disposer la préparation à l'abri de l'air en la mettant par exemple sous une boîte de Piétri, la durée de la réaction ne devra pas excéder dix minutes.

*En résumé*, si théoriquement l'acide picrique en solution alcoolique glycérinée fournit avec l'éphédrine un précipité cristallin caractéristique, il ne peut pratiquement servir à la diagnose microchimique de cet alcaloïde.

2° *Chlorure d'or et chlorure de platine* (35).

Ces deux réactifs fournissent avec les solutions d'éphédrine un précipité cristallin et ceci pour des concentrations assez faibles. Le chlorure d'or précipite dans les solutions de titre supérieur à 0,05 p. 100 en cristaux formés d'aiguilles souvent assemblées en rosettes. Le chlorure de platine donne avec les solutions de titre supérieur à 0,1 p. 100 des cristaux aciculés s'assemblant souvent en buissons. Ces deux réactions sont assez lentes. La solution s'évapore généralement sur les bords et l'on voit se former de longs cristaux flexueux groupés en épis envahissant très rapidement la préparation au fur et à mesure de l'évaporation du liquide. Ces cristaux sont colorés en jaune, de couleur plus foncée avec le chlorure d'or. Il ne faut pas les confondre avec les cristaux précédemment décrits. A notre avis, ils ne sont pas formés par une combinaison entre le réactif et l'alcaloïde, mais ils sont simplement dus à la cristallisation par évaporation du chlorhydrate d'éphédrine. En effet, une gouttelette d'eau déposée au centre de la préparation les fait disparaître instantanément par redissolution. D'autre part, si l'on évapore une solution à 1 p. 100 de chlorhydrate d'éphédrine, directement sur la lame, on peut voir apparaître ces mêmes cristaux qui envahissent bientôt toute la

préparation. Cette réaction est assez sensible puisque nous avons pu les obtenir à partir d'une solution à 0,1 p. 100. Cette simple évaporation peut être intéressante pour diagnostiquer l'éphédrine, car tous les autres alcaloïdes que nous avons étudiés en solutions de titre variant de 1 p. 100 à 0,1 p. 100, ne donnent pas des cristaux aussi nets et parfois conduisent à un précipité amorphe.

*En résumé*, la caractérisation microchimique de l'éphédrine est difficile. On arrivera assez facilement à soupçonner sa présence dans une solution, mais plus difficilement à en avoir la certitude.

## ÉMÉTINE

Tous nos essais de caractérisation de cet alcaloïde par voie microchimique ont été pratiquement négatifs. Les réactifs généraux ne conduisent qu'à des précipités amorphes qu'il nous a été impossible d'obtenir cristallisés par les méthodes habituelles.

L'iodomercurate de potassium précipite l'émétine sous forme amorphe. Par dissolution du précipité à chaud et refroidissement, on obtient un précipité formé d'amas plus ou moins cristallisés et ne pouvant d'aucune façon permettre l'identification de cet alcaloïde.

Lebeau et Courtois (36) signalent une réaction microchimique avec l'iodure de potassium et l'acide chlorhydrique. Nous l'avons réalisée de la façon suivante : une gouttelette de solution d'émétine déposée sur la lame est additionnée d'une trace d'acide chlorhydrique pur et d'une goutte de solution d'iodure de potassium. La goutte de réactif devra être plus grosse que la goutte de solution alcaloïdique. Dans ces conditions d'expérience seules, nous avons réussi à obtenir un résultat positif. On obtient un précipité amorphe, soluble à chaud et reprécipitant par refroidissement lent en donnant des aiguilles microscopiques. Cette réaction est peu sensible et ne conduit à un résultat positif qu'avec les solutions de titre voisin de 1 p. 100. Elle est de plus peu caractéristique.

Cependant, si sur une solution on a essayé tous les réactifs généraux et que ces derniers aient conduit à un résultat négatif, la réalisation de cette réaction pourra permettre l'identification de l'émétine.

# Recherche microchimique des alcaloïdes

Dans la première partie de ce travail, nous avons étudié séparément, au point de vue microchimique, les plus importants des alcaloïdes du Codex. Nous allons nous attacher maintenant à trouver une méthode pratique de recherche de ces derniers. Ce n'est pas, à proprement parler, une systématique microchimique que nous avons voulu faire. En effet, de très nombreux facteurs agissent d'une façon perturbatrice sur la bonne marche des réactions. La concentration des solutions, la viscosité du milieu, la tension superficielle du soïvant, la température enfin, sont les facteurs les plus importants. Ils sont parfois un obstacle à l'obtention d'un précipité cristallisé. D'autre part, ils conduisent souvent à un polymorphisme cristallin empêchant toute caractérisation sûre.

C'est pourquoi nous pensons qu'il ne faut pas se fier à une seule réaction pour établir un test d'identité. Nous nous sommes attaché à réaliser une suite de réactions permettant de classer les alcaloïdes en plusieurs séries. Dans chacune de ces séries, le réactif principal, le plus souvent un réactif général de précipitation des alcaloïdes, nous permettra une première identification. En appliquant ensuite les réactions particulières de cet alcaloïde, on arrivera très rapidement à une certitude. La suite des réactifs que nous avons employés n'éliminera pas systématiquement les alcaloïdes. Nous retrouverons successivement les mêmes alcaloïdes précipités par des réactifs différents. Si, par hasard, cet alcaloïde avait échappé à une première réaction, nous la retrouverions dans une des séries suivantes.

Pour obtenir une identification rapide, nous n'avons employé qu'un nombre restreint de réactifs généraux. Nos réactifs de base ont été : le réactif de Dragendorff, le chlorure mercurique, l'iodo-mercurate de potassium, l'acide picrique, le perchlorate de sodium, enfin le chlorure de platine et le chlorure d'or. Ces sept réactifs nous ont permis de caractériser d'une façon sûre tous les alcaloïdes que nous avons étudiés.

## TECHNIQUE

Le mode opératoire employé a été différent suivant que l'alcaloïde recherché se présentait en nature ou en solution.

### 1° *Alcaloïde en nature.*

Dans le cas où l'on opère sur une poudre, on peut se trouver en présence de trois cas différents :

a) *L'alcaloïde est pur et se présente sous forme de base.*

Dans ce cas, il est insoluble dans l'eau. On prendra une parcelle du produit que l'on déposera sur une lame et on le solubilisera dans une goutte d'acide chlorhydrique dilué au centième. La plupart du temps, il est possible d'effectuer des réactions sur cette solution ; mais nous avons eu de bien meilleurs résultats en évaporant cette solution à sec dans la flamme d'un bec Bunsen en veilleuse et en reprenant le résidu par une gouttelette d'eau distillée ; on obtient ainsi l'alcaloïde sous forme de sel.

Si l'opérateur dispose d'une quantité suffisante de produit, il pourra en solubiliser un certain poids dans un petit tube à essai (un tube à hémolyse par exemple) de façon à obtenir une solution de titre voisin de 1 p. 100. C'est en effet en général à cette concentration que les réactions sont le plus nettes, le plus sensibles et le plus caractéristiques.

b) *L'alcaloïde est pur, sous forme de sel.*

Le mode opératoire est dans ce cas très simplifié, il suffit d'opérer directement sur la lame avec une parcelle du produit

solubilisée dans une goutte d'eau distillée. Même remarque que précédemment; si l'opérateur dispose d'une quantité de produit suffisante, il aura intérêt à opérer sur une solution de titre voisin de 1 p. 100.

*c*) *Le produit à analyser n'est pas pur.*

Si l'alcaloïde est mélangé à une poudre amorphe, on pourra essayer d'opérer directement sur cette poudre; mais dans de nombreux cas, la réaction directe est impossible et il sera nécessaire d'extraire l'alcaloïde de cette poudre par les moyens habituels : action de l'eau acidulée, alcalinisation, reprise par un solvant organique, évaporation.

C'est ainsi que nous avons voulu caractériser la strychnine dans la poudre de voix vomique. Un examen direct a été impossible; mais, après extraction de l'alcaloïde, nous avons pu arriver à le caractériser très facilement à l'aide du réactif à l'acide picrique qui s'est montré assez sensible malgré les faibles concentrations de strychnine que nous obtenions après l'extraction.

2° *Alcaloïde en solution.*

L'opérateur devra dans ce cas s'assurer de la réaction du milieu. Si la solution est pratiquement neutre, on opérera directement avec elle.

Si la solution est acide, il vaudra mieux dans ce cas l'évaporer et reprendre le résidu par une goutte d'eau distillée. Si ce résidu est peu soluble, on le reprendra par une goutte d'acide chlorhydrique dilué au centième, que l'on évaporera à nouveau de façon à obtenir l'alcaloïde sous forme de chlorhydrate, toujours soluble, sauf dans quelques cas particuliers (théobromine).

Dans le cas où l'on a affaire à un mélange de plusieurs alcaloïdes, la recherche microchimique devient assez aléatoire, surtout si les alcaloïdes en présence précipitent par les mêmes réactifs. Nous avons pu arriver à caractériser cependant la dionine et la codéine en solution à 1 p. 100 par un seul et même

réactif, le chlorure mercurique, qui nous a donné des cristaux juxtaposés très nets.

Dans le cas où les alcaloïdes précipitent par des réactifs différents, cette recherche devient plus facile. Ainsi, le mélange de caféine et d'atropine par exemple n'offre aucune difficulté ; il suffit de faire agir l'acide picrique qui fournit un précipité cristallin avec l'atropine et ne donne rien avec la caféine pour caractériser le dernier et de faire agir ensuite le sublimé par exemple pour caractériser le premier.

Dans le cas où l'opérateur ne connaît pas le nombre d'alcaloïdes en solution, il sera impossible de caractériser d'une façon nette tous les alcaloïdes du mélange. En principe, la caractérisation microchimique d'un produit n'est vraiment sûre que si l'opérateur est à peu près certain qu'il existe seul en nature ou en solution.

## MÉTHODE SYSTÉMATIQUE DE RECHERCHE

N'ayant aucune idée de l'alcaloïde à rechercher, nous avons employé successivement les réactifs généraux suivants :

1° *Réactif de Dragendorff.*

Le réactif de Dragendorff que nous avons fait agir sur deux gouttes séparées de produit, la seconde goutte étant additionnée d'une trace de chloral à 30 p. 100. Cette addition de chloral nous permet de caractériser d'une façon très nette :

La *théobromine.*

La première goutte nous permet de caractériser :

L'*hydrastinine.*

La *caféine.*

La *nicotine.*

Dans le cas où la réaction avec l'un de ces alcaloïdes aurait été négative, ils n'échapperont pas à l'observateur, car nous les retrouverons plus loin.

2° *Chlorure mercurique.*

Sur une troisième goutte de solution, on dépose une goutte de sublimé et l'on caractérise ainsi :

| | |
|---|---|
| *Morphine* | *Strychnine* |
| *Codéine* | *Brucine* |
| *Dionine* | *Nicotine* |
| *Héroïne* | *Hydrastinine* |
| *Papavérine* | *Caféine* |

Mais, si le bichlorure de mercure donne des précipités caractéristiques avec la plupart de ces alcaloïdes, par contre,

aux faibles concentrations, quelques précipités peuvent facilement être confondus; en particulier : morphine, héroïne, strychnine, caféine. Il conviendra donc de faire les réactions particulières de l'alcaloïde présumé. L'emploi du réactif suivant, va nous permettre aussi un test de contrôle.

3° *Iodomercurate de potassium.*

Presque tous les alcaloïdes du groupe précédent donnent un précipité cristallisé avec ce réactif. Aucun alcaloïde nouveau ne peut être caractérisé par lui, mais il nous fournit, d'une part, un test de différenciation, d'autre part, un test de contrôle.

On opèrera sur deux gouttes de solution. Sur la première, on fera agir le réactif de Mayer; sur la deuxième, on fera agir une goutte de réactif de Mayer additionné de chloral. On caractérisera ainsi :

| | |
|---|---|
| *Morphine* | *Papavérine* |
| *Codéine* | *Nicotine* |
| *Dionine* | *Hydrastinine* |

*Héroïne*

La strychnine, la brucine, la caféine, qui donnaient, avec le chlorure mercurique, un précipité cristallisé, ne fournissent pas de précipité avec l'iodomercurate de potassium ou conduisent à un précipité amorphe.

4° *Acide picrique.*

Dans le cas où toutes les réactions précédentes ont été négatives, l'acide picrique nous permet de caractériser d'une façon très sensible trois alcaloïdes nouveaux :

*Cocaine*
*Atropine*
*Spartéine*

et deux alcaloïdes que nous aurions dû déceler aux réactions précédentes :

*Strychnine*
*Brucine.*

5° *Perchlorate de sodium.*

Ce réactif permet, d'une part, de retrouver deux alcaloïdes :

*Cocaïne*

*Morphine* (aux fortes concentrations)

et d'en caractériser un nouveau :

l'*Aconitine.*

6° *Chlorure de platine.*

Le chlorure de platine permet de caractériser la

*Pilocarpine*

et dans le cas où on les aurait laissé passer :

la *Cocaïne*

et la *Nicotine.*

Trois alcaloïdes sont plus difficiles à caractériser microchimiquement. Les réactifs généraux ne donnent aucun résultat et il faut faire appel à des réactions particulières, que l'opérateur devra effectuer si tous les tests précédents ont été négatifs. Ce sont :

l'*Ephédrine*,

l'*Eméline*,

la *Yohimbine.*

Ce mode systématique de recherche est très simple et très rapide. Si l'opérateur dispose d'une solution et s'il a soin d'effectuer simultanément toutes ces réactions en déposant sur plusieurs lames une dizaine de gouttes de solution et en faisant agir sur elles les réactifs précédents, il lui sera possible, dans la plupart des cas, de caractériser les alcaloïdes que nous avons étudiés, dans un temps inférieur à dix minutes. C'est là un résultat très intéressant, si l'on considère que l'analyse ordinaire aurait certainement demandé un temps beaucoup plus long.

## CONCLUSION

Dans la première partie de ce travail j'ai étudié quelques réactions microchimiques des principaux alcaloïdes du Codex (*Cocaïne, Atropine, Hyosciamine, Morphine, Codéine, Dionine, Héroïne, Papavérine, Aconitine, Strychnine, Brucine, Quinine, Hydrastinine, Pilocarpine, Spartéine, Yohimbine, Caféine, Théobromine, Nicotine, Ephédrine, Emétine*).

Après avoir décrit les réactions déjà connues, j'ai vérifié l'action de quelques réactifs simples sur ces mêmes alcaloïdes. J'ai ainsi groupé un certain nombre de nouveaux tests microcristallins permettant au pharmacien de caractériser, dans son officine, les alcaloïdes d'usage courant. Cette identification est facile pour la plupart d'entre eux; pour d'autres, la recherche microchimique s'avère plus délicate, mais je n'ai jamais eu de résultats entièrement négatifs.

J'ai voulu, dans la deuxième partie, faire un essai de systématique microchimique; je suis arrivé à trouver un moyen commode d'emploi de mes différents réactifs. Cette systématique ne sera vraiment complète et utile que lorsque les principales substances organiques, employées en pharmacie, auront été étudiées de la même façon.

La diagnose microchimique présente un intérêt certain, suffisant pour justifier sans aucun doute ce travail parfois délicat, mais toujours captivant pour le chercheur.

**Vu**
*Le Doyen,*
Pierre MAURIAC.

Vu :
*Le Président de la thèse,*
VITTE

**Vu et permis d'imprimer :**
Bordeaux, le 12 décembre 1941
*L'Inspecteur Général de l'Enseignement Supérieur*
*Recteur de l'Académie :*
A. LIRONDELLE

## BIBLIOGRAPHIE

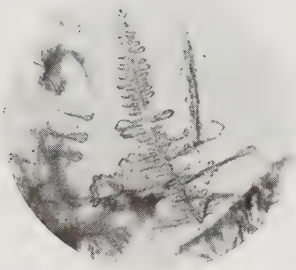

1. **Denigès** (M.-G.). — « Importance du test microcristallin caractéristique dans la carte d'identité des substances chimiques cristallisables », *B. S. Ph. de Bordeaux*, 1940, p. 129.
2. **Léonard O'Connel** (C.). — « Les agents précipitants des alcaloïdes », *Am. J. of. Pharm.*, t. CIV, p. 244, 1932.
3. **Rosenthaler** (L.). — *Mikrok*, t. XIV, p. 363, 1934. *C. I.*, t. XXXII, p. 1135, 1934.
4. **Chattaway** (F.-D.) et **Parkes** (G.-D.). — *J. Chem. Soc.*, p. 1003, 1930; *B. S. C.*, t. XLVIII, p. 1833, 1930.
5. **Tchakirian** (A.). — *C. R.*, t. 192, p. 233, 1931.
6. **Hahane**. — *J. P. C.*, t. XXII, p. 254, 1935.
7. **Wachsmuth** (M.-H.). — *J. P. C.*, 132e année, 9e série, t. I, p. 383, 1941.
8. **Travell** (J.). — *J. Am. Pharm. Assoc.*, t. XXIII, p. 689, 1934; *C. I.*, t. XXXIII, p. 129, 1935.
9. **Munch** (J.-C.), **Crossley** (F.-C.) et **Hartung** (W.). — *J. Am. Pharm. Assoc.*, t. XXI, p. 463, 1932; *C. I.*, t. XXVIII, p. 1401, 1932.
10. **Ionescu** (A.), **Matiu** et **Ilesco** (E.). — *J. P. C.*, t. XXIII, p. 117, 1936.
11. **Denigès** (M.-G.). — « Le perchlorate de sodium réactif général pour la microchimie », *B. S. Pharm.*, Bordeaux, 1917, p. 5.
12. **Denigès** (M.-G.). — *B. S. Pharm. de Bordeaux*, de 1911 à 1940.
13. *Annales des falsifications*, octobre 1911, p. 552.
14. **Denigès** (M.-G.). — *B. S. de Bordeaux*, 1912, p. 385.
15. **Wagenaar** (M.). — *Pharm. Veek*, t. LXV, p. 197, 1928; *J. P. C.*, t. X, p. 557, 1929.
16. **Wagenaar** (M.). — *Pharm. Week*, t. LXIV, p. 671, 1927; *C. I.*, t. XIX, p. 894, 1928.

17. **Wagenaar** (M.). — *Pharm. Week*, t. LXIV, p. 472, 1927; *C. I.*, t. XIX, p. 1105, 1928.
18. **Denigès** (M.-G.). — *B. S. Pharm. de Bordeaux*, 1903, p. 97.
19. **Lebeau** et **Courtois**. — *Traité de Pharmacie chimique*, t. III, p. 1404.
20. **Simon** (J.). — *Arch. Int. Pharm. thérapeutique*, t. XXXIII, p. 61, 1927.
21. **Denigès** (M.-G.). — *B. S. Pharm. de Bordeaux*, 1937.
22. **Wagenaar** (M.). — *Pharm. Week*, t. LXVI, p. 1170, 1929; *C. I.*, t. 23, p. 1217, 1930.
23. **Wagenaar** (M.). — *Pharm. Week*, t. LXVII, p. 165, 1930; *C. I.*, t. XXIII, p. 1445, 1930.
24. **Papavassilliou**. — *J. P. C.*, t. XV, p. 167, 1932.
25. **Denigès** (M.-G.). — *B. S. Pharm. de Bordeaux*, 1938, p. 121.
26. **Lebeau** et **Courtois**. — *Traité de Pharm. chimique*, t. III, p. 1287.
27. **Labat** (J.-A.). — *B. S. C. Biol.*, t. XV, n° 9, nov. 1933.
28. **Lebeau** et **Courtois**. — T. III, p. 1498.
29. **Lebeau** et **Courtois**. — T. III, p. 1609.
30. **Denigès** (M.-G.). — *B. S. Pharm. de Bordeaux*, 1935.
31. **Lebeau** et **Courtois**. — T. III, p. 1633.
32. **Martini** (A.). — *Mikrok.*, t. XII, p. 108, 1932; *C. I.*, t. XXIX, p. 1045, 1933.
33. **Denigès** (M.-G.). — *B. S. Pharm. Bordeaux*, 1936, p. 5.
34. **Wagenaar** (M.). — *Pharm. Week*, t. LXVI, p. 1, 1929; *B. S. C.*, t. XLVI, p. 1921, 1929; d'après *Chem. Abstracts*, t. XXIII, p. 1074, 1929.
35. **Huang-Tsiang** et **Brown**. — *J. Am. Pharm. Assoc.*, t. XVI, p. 294, 1927; *J. P. C.*, t. VII, p. 267, 1928.
36. **Lebeau** et **Courtois**. — T. III, p. 1510.

*Abréviations.*

*B. S. Pharm. Bx* : Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux.
*J. P. C.* : Journal de Pharmacie et de Chimie.
*C. I.* : Chimie Industrie.
*B. S. C.* : Bulletin de la Société chimique de France.
*Pharm. Week.* : Pharmaceutisch Weeckblad.
*B. S. P.* : Bulletin des Sciences pharmacologiques.

1

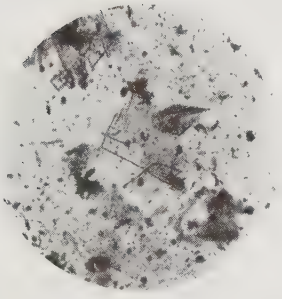


*Cocaïne* + $Cl^4Pt$
Solution à 1 p. 100

2

*Cocaïne* + $Cl^4Pt$
Solution à 0,50 p. 100

3

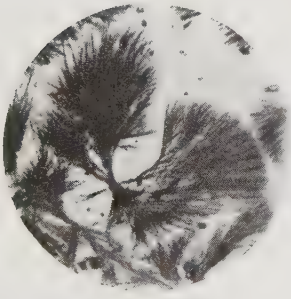


*Permanganate de Cocaïne*
Solution à 1 p. 100

4

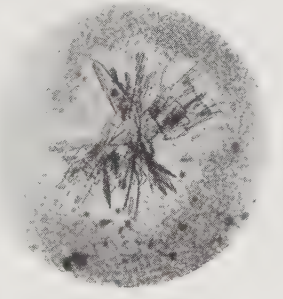
*Perchlorate de Cocaïne*
Solution à 1 p. 100

5



*Picrate de Cocaïne*
Solution à 1 p. 100

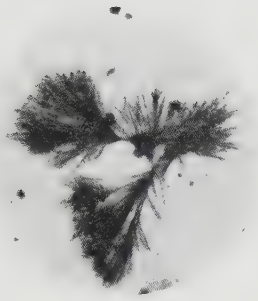
6



*Picrate d'Atropine*
Solution à 1 p. 100

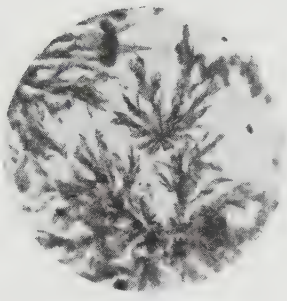
Grossissement 100 diamètres

7



*Morphine* + $Cl^2Hg$
Solution à 1 p. 100
Grossissement 100 D.

8

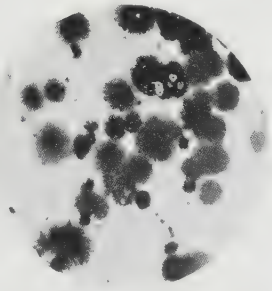


*Codéine* + $Cl^2Hg$
Solution à 1 p. 100
Grossissement 100 D.

9

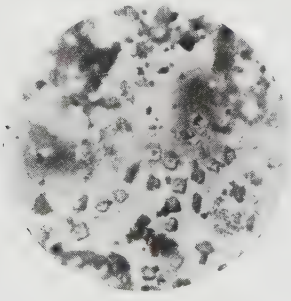
*Dionine* + $Cl^2Hg$
Solution à 1 p. 100
Grossissement 100 D.

10



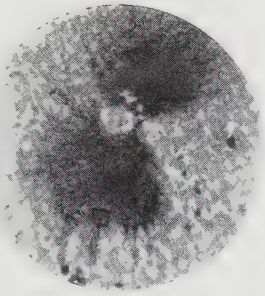
*Héroïne* + $Cl^2Hg$
Solution à 1 p. 100
Grossissement 100 D.

11



*Papaverine* + $Cl^2Hg$
Solution à 1 p. 100
Grossissement 200 D.

12

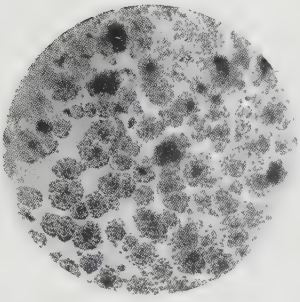


*Iodomercurate de Morphine*
Solution à 1 p. 100

13

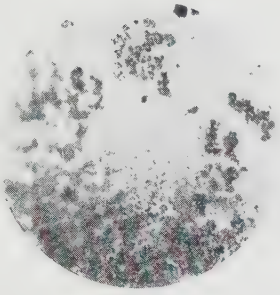
*Iodomercurate de Codéïne*
(Mayer + Choral)
Solution à 1 p. 100

14



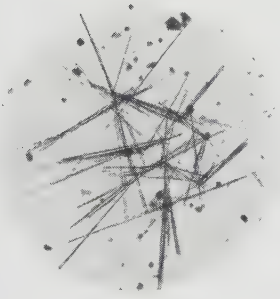
*Iodomercurate de Dionine*
Solution à 1 p. 100

15



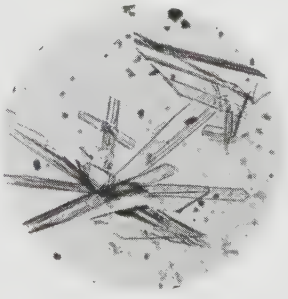
*Iodomercurate de Papavérine*
Solution à 1 p. 100

16



*Perchlorate de Morphine*
Solution à 1 p. 100

17



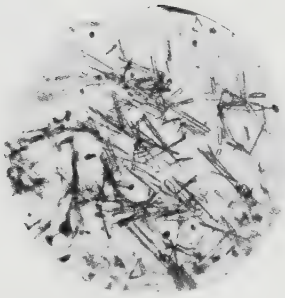
*Chromate de Codéïne*
Solution à 1 p. 100

Grossissement 100 diamètres

18

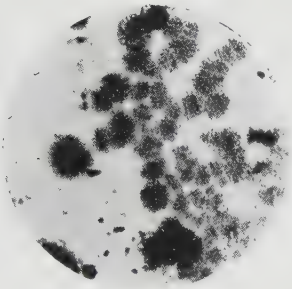
*Picrate de Strychnine*
Solution à 1 p. 100

19



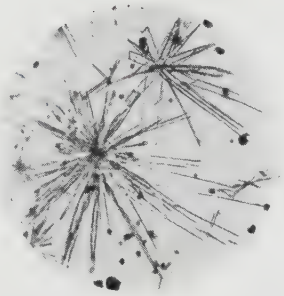
*Perchlorate de Strychnine*
Solution à 1 p. 100

20



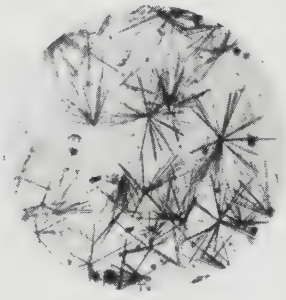
*Strychnine + $Cl^2Hg$*
Solution à 1 p. 100

21



*Strychnine + Ferricyanure*
Solution à 1 p. 100

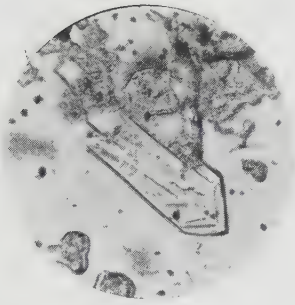
22



*Strychnine + $Cl^2Zn$*
Solution à 1 p. 100

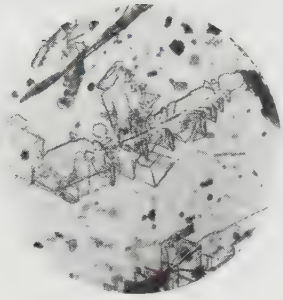
Grossissement 100 diamètres

23



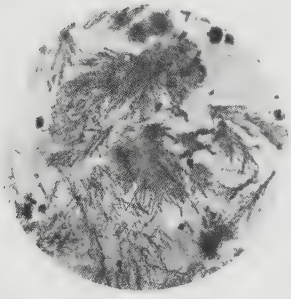
*Picrate de Brucine*
Solution à 1 p. 100

24



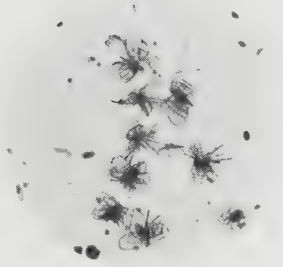
*Perchlorate de Brucine*
Solution à 1 p. 100

25



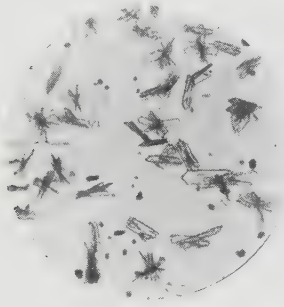
*Brucine + $Cl^2Hg$*
Solution à 1 p. 100

26



*Brucine + Ferricyanure*
Solution à 1 p. 100

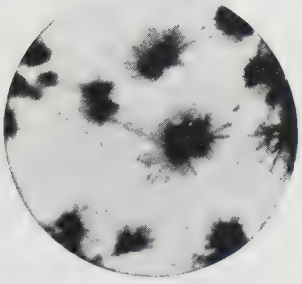
27



*Brucine + $Cl^2Zn$*

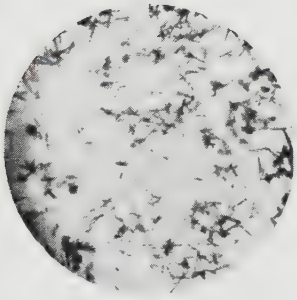
Grossissement 100 diamètres

28



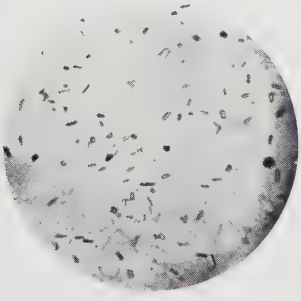
*Perchlorate d'Aconitine*
Solution à 1 p. 100

29



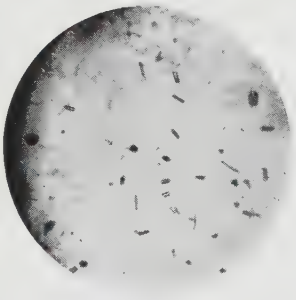
*Perchlorate d'Aconitine*
Solution à 1 p. 1.000

30



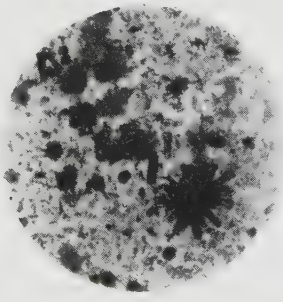
*Perchlorate d'Aconitine*
Solution à 1 p. 5.000

31



*Perchlorate d'Aconitine*
Solution à 1 p. 10.000

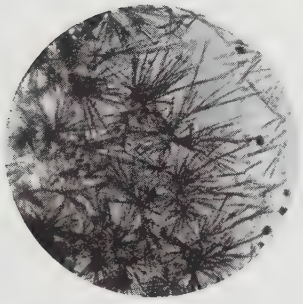
32



*Permanganate d'Aconitine*
Solution à 1 p. 100

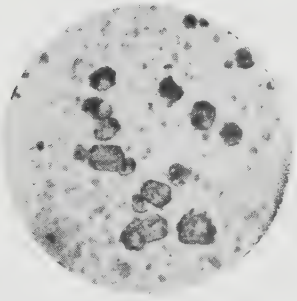
Grossissement 100 diamètres

33



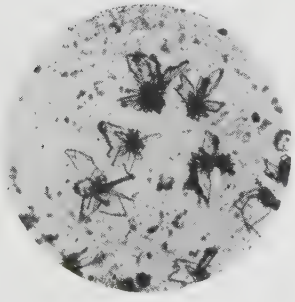
*Chromate de Quinine*
Solution à 1 p. 100

34



*Iodomercurate de Nicotine*
Solution à 1 p. 100

35



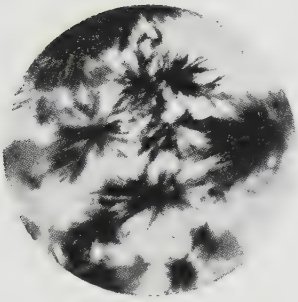
*Nicotine + $Cl^2Hg$*
Solution à 1 p. 100

36

*Nicotine + $Cl^4Pt$*
Solution à 1 p. 100

Grossissement 100 diamètres

37

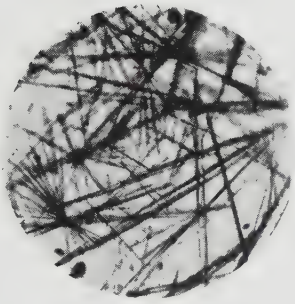


*Hydrastinine* + $Cl^2Hg$
Solution à 1 p. 100

38

*Pilocarpine* + $Cl^4Pt$
Solution à 1 p. 100

39



*Caféine* + $Cl^2Hg$
Solution à 1 p. 100

40

*Théobromine*
+ *Réactif de dragendorff*
+ *Chloral*
Solution à 1 p. 100

Grossissement 100 diamètres

# TABLE DES MATIÈRES

**Introduction** ..... 11

**Généralités** ..... 13

Réactifs microchimiques ..... 13
Technique microchimique ..... 16
Sensibilité de réaction. Vitesse de réaction. Spécificité. Polymorphisme ..... 19

**Etude microchimique des principaux alcaloïdes du Codex** ..... 22

Cocaïne ..... 22
Atropine-Hyosciamine ..... 25
Morphine ..... 27
Codéine ..... 28
Dionine ..... 33
Héroïne ..... 35
Papavérine ..... 37

*Différenciation des principaux alcaloïdes de l'opium par voie microchimique* ..... 40

Strychnine ..... 42
Brucine ..... 48
Aconitine ..... 53
Quinine ..... 56
Nicotine ..... 59
Hydrastinine ..... 62
Pilocarpine ..... 65
Spartéine ..... 66
Yohimbine ..... 68
Caféine ..... 70
Théobromine ..... 73

*Réactions différentielles des méthylxanthides par le brome*... 76

Ephédrine..... 78

Emétine..... 81

**Recherche microchimique des alcaloïdes**..... 82

Méthode systématique de recherche..... 86

**Conclusion**..... 89

**Références bibliographiques**..... 91

Imprimerie Bière, 18, rue du Peugue, Bordeaux — 1941.